

**EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUM PROBLEM DES INDIKATORVERLUSTES
WÄHREND DER INJEKTION BEIM
KÄLTEVERDÜNNUNGSVERFAHREN**

Sven Glanert

1974

Aus der Herzchirurgischen Abteilung an der Chirurgischen Klinik
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. W. Klinger

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUM PROBLEM DES INDIKATORVERLUSTES
WÄHREND DER INJEKTION BEIM KÄLTEVERDÜNNUNGSVERFAHREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sven Glanert

aus

München

1974



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. H. Meisner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Kliner
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.4.1974

Meiner Tante Sigrid

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
A. EINFÜHRUNG UND GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK	1
B. METHODIK DES KÄLTEVERDÜNNUNGSVERFAHRENS	5
I. Injektion des Indikators	5
II. Theoretische Grundlagen der Methode	6
III. Registrierung der Verdünnungskurven	9
1. Funktionsweise des Gerätes	11
2. Eichung	12
3. Flächenberechnung der Kurven	12
C. METHODIK DER TIEREXPERIMENTE	14
D. ERGEBNISSE	15
I. Kälteaustausch in der Injektionsspritze	15
II. Analyse des Abstrahlungseffektes am Katheter in situ	17
III. Analyse des Abstrahlungseffektes am Katheter in situ nach Zurückziehen von Blut nach erfolgter Injektion	20
IV. Untersuchungen zum Wärmeaustausch zwischen Indi- katorflüssigkeit und venösem Blutstrom während der Injektion durch verschiedene Katheter	24
V. Experimente zur Demonstration des Katheterabstrah- lungseffektes auf die normale Verdünnungskurve	29
VI. Registrierung der "echten" Indikatortemperatur	31
1. Versuchsaufbau	31
2. Messung der Injektionstemperatur "in vivo"	34

		Seite
E.	DISKUSSION	36
F.	ZUSAMMENFASSUNG	48
G.	TABELLEN	51
H.	LITERATURVERZEICHNIS	I - XI

A. EINFÜHRUNG UND GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Für die Beurteilung und das Verständnis von physiologischen und pathologischen Situationen des Kreislaufs spielt die Kenntnis des pro Zeiteinheit fließenden Blutvolumens eine entscheidende Rolle. Zusammen mit der Registrierung des Blutdrucks und der Herzfrequenz lassen sich Aussagen über die Widerstandsverhältnisse im Gefäßsystem, die Auswurfmenge des Herzens, sowie über Arbeit und Leistung des Herzmuskels machen. Die quantitative Bestimmung des Herzzeitvolumens war anfangs infolge fehlender technischer Einrichtungen nicht möglich; man versuchte zunächst durch theoretische Überlegungen an Hand von Druckkurven verwertbare Meßergebnisse zu erhalten. Besonders hervorgehoben werden muß hier die "Frank'sche Schule" (17) mit ihren grundlegenden Arbeiten über die theoretische und experimentell-physikalische Analyse des Strömungsablaufes in den Blutgefäßen. Die Einführung der "quantitativen Sphygmographie" ermöglichte Rückschlüsse auf wichtige Kreislaufparameter wie Strom- und Schlagvolumen, Widerstand und Volumenelastizität (WEZLER-BOEGER, 68, BROEMSER-RANKE, 5, 6).

Durch Analyse der Pulskontur versuchten REMINGTON (52) und HAMILTON et al. (24) den zeitlichen Ablauf der Blutströmung in den Gefäßen zu erfassen. KOLIN (33) und WETTERER (67) gelangen dann 1936/37 die ersten exakten Messungen der Stromstärke "in vivo". Allerdings können diese elektromagnetischen Verfahren zur Bestimmung der Blutströmung nur an freigelegten Gefäßen durchgeführt werden. Deshalb ist dieses Verfahren zur routinemäßigen Überwachung und Kontrolle des Blutkreislaufs in der postoperativen Phase schlecht geeignet (MEISNER et al., 43). Daher mußte man sich ungenaueren, jedoch in der Praxis leichter realisierbaren indirekten Verfahren zuwenden.

Hierbei mißt man die Verdünnung einer bekannten Indikatormenge im Blutvolumen und berechnet aus Konzentration und Verteilungskurve das Herzzeitvolumen. Diese Verdünnungsverfahren sind einfach anzuwenden und ohne größere Gefahren für den Patienten. Solch eine kontinuierliche Herzzeitvolumenbestimmung stellt jedoch lediglich eine Intervallmessung über eine bestimmte Zeiteinheit dar.

1892 hat H. FICK (15) erstmalig ein Prinzip angegeben, auf das sich sämtliche Verfahren, bei denen Indikatorsubstanzen zur Bestimmung des Herzzeitvolumens eingesetzt werden, zurückführen lassen. Hierbei wird aus dem Verhältnis der O_2 -Aufnahme in der Lunge zur arterio-venösen O_2 -Differenz des Blutes die Auswurfmenge der Herzkammern berechnet. Diese Methode, obwohl mit Fehlerquellen behaftet (RUSHMER, 53), ist in der kardiologischen Praxis immer noch weit verbreitet.

Um die Jahrhundertwende zeigte STEWART (61, 62) als erster eine Möglichkeit, nach der Injektion eines Farbindikators in ein strömendes Milieu aus dessen homogener Verteilung stromabwärts das Durchflußvolumen zu berechnen.

Das Problem der auftretenden Rezirkulation wurde von HAMILTON (23, 24) gelöst. Er schloß die im Kreislauf rezirkulierenden Indikatorpartikel durch semilogarithmische Extrapolation des Verdünnungsschenkels der Konzentrationskurve von der Berechnung aus. Auf dem Grunde dieser Idee entwickelte er die sogenannte "dye-dilution"-, die Farbstoffverdünnungsmethode weiter für die klinische Anwendung. Als Farbstoffindikatoren wurden Phenoltetrajodophtalein und Brillantrot verwendet. Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete die Einführung des Indikators Cardiogreen (KRAMER und ZIEGENRUECKER, 34). In der weiteren Entwicklung

wurden auch andere Indikatoren versucht: organische und anorganische Verbindungen, radioaktiv markierte Substanzen, inerte Gase, Farbstoff-, Hämoglobin-, Plasma-, Ionen-, Zucker- und Säurelösungen (Übersicht bei DOW, 7, 8).

Auch einfache kalte Kochsalzlösung diente als Indikator. Im Jahre 1953 hat FEGLER (11, 12, 13, 14) als erster Versuche mit Kälte als Indikator unternommen und erstmalig das sogenannte "Kälteverdünnungs- oder Thermodilutionsverfahren" zur Bestimmung des Herzzeitvolumens beschrieben. Seither haben sich viele Autoren mit diesem Verfahren auseinandergesetzt (FRONEK, 17, GOODYER, 21, HOSIE, 26, KLUSSMANN, 28, LOCHNER, 36, RAPAPORT, 50). Sie alle betonen die Vorteile des Indikators "Kälte" in Form von gekühlten isotonischen Salzlösungen und fanden gute Übereinstimmung mit anderen Methoden, so daß der klinischen Anwendung nichts mehr im Wege stand. Die Methode zeichnet sich durch einfache Handhabung, fehlende Toxizität, schnelle und beliebig häufige Wiederholbarkeit der Messungen aus. Die Angaben über die Reproduzierbarkeit der gemessenen Ergebnisse variieren (KRAMER, 35, MEISNER, 42).

Voraussetzung für die Zuverlässigkeit des Kälteverdünnungsverfahrens ist, daß zwischen Injektionsort und Meßort kein Indikator, d.h. keine Kälte, verlorengeht. Im allgemeinen wird eine kalte ($0 - 5^{\circ}\text{C}$) isotonische Elektrolytlösung als Indikator in das venöse System injiziert, die sich in einer Umgebung von etwa 37°C verteilt. Deshalb wird bei dem vorhandenen Temperaturgradient sofort ein Wärmeaustausch in Gang gebracht (MEISNER et al., 42, 43, 44, 45, 46). Im Körper ist der Wärmehaushalt durch das Zusammenwirken von Leitfähigkeit, Strahlung und Konvektion geregelt. Unter den Veröffentlichungen über den Wärmeaustausch zwischen kalter Injektionslösung und umgebendem Milieu während der Injektion (BRANTHWAITE und BRADLEY, 2, KOCHSIEK, 29, LUETHY, 40) fehlen detaillierte tierexperimentelle Untersuchungen über die Wärmebewegungen am Katheter.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den experimentellen "in vivo" Nachweis von Indikатораustausch während der Injektion zu demonstrieren und seine Auswirkungen auf die quantitative Messung des Herzzeitvolumens zu untersuchen.

B. METHODIK DER KÄLTEVERDÜNNUNGS- METHODE

I. INJEKTION DES INDIKATORS

Die Injektion von Indikator in die Blutbahn kann zum einen sehr schnell (= Stoßinjektion) erfolgen, zum anderen über einen längeren Zeitraum (= kontinuierliche Injektion).

Bei der momentanen, kurzfristigen Injektion (innerhalb von 0,2 - 0,8 sec) bestimmter Indikatorvolumina kann man das Stromvolumen aus der mittleren Konzentration des Durchmischungsbolus stromabwärts und dessen Passagezeit bis zum Registrierort bestimmen.

Bei der länger andauernden konstanten Injektion (1 - 60 sec) wird das zu bestimmende Volumen mit Hilfe einer geeichten Infusionspumpe mit Indikatorflüssigkeit vermischt, bis sich am Meßort eine Gleichgewichtskonzentration einstellt. Das gesuchte Volumen läßt sich dann aus der bekannten Menge der infundierten Indikatorsubstanz und der registrierten Konzentration am Abnahmeort berechnen.

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir die Momentaninjektion von kalter ($1 - 4^{\circ}\text{C}$) oder zimmerwarmer ($18 - 25^{\circ}\text{C}$) 0,9 %-iger physiologischer Kochsalzlösung. Das effektive Injektionsvolumen, erhalten durch Subtraktion des Kathetertotraumes vom aufgezogenen Spritzenvolumen, variierte zwischen 3 - 15 ml. Die Injektionszeit lag im Bereich von 0,30 - 0,96 sec, in Abhängigkeit von der Indikatormenge. Versucht wurde auch die Anwendung einer automatischen Injektionsspritze, um gleichmäßige Zeiten zu garantieren.

Allerdings erbrachte die automatische Injektion im Vergleich mit der manuellen keine entscheidenden Vorteile.

II. THEORETISCHE GRUNDLAGEN DER METHODE

Unter der Voraussetzung, daß der Indikator im Kreislaufsystem bleibt und sich gut darin vermischt, gelten bestimmte Beziehungen zwischen der vom Indikator aufgenommenen und der vom Blut abgegebenen Kalorienmenge (STECKMEIER, 60). Für die Ableitung der Formel zur Berechnung des Herzzeitvolumens mittels Thermodilution gilt folgende Beziehung:

$$\dot{V}_b = \frac{\rho_i \cdot c_i}{\rho_b \cdot c_b} \cdot V_i \cdot \frac{T_m - T_i}{t(T_b - T_m)} \quad (1)$$

Hierbei bedeuten:

- $\dot{V}_b$ = Stromvolumen des Blutes in ml/Zeiteinheit,
- V_i = Volumen des injizierten Indikators in ml,
- T_i = Indikatortemperatur vor Injektion in °C,
- T_b = Bluttemperatur vor Injektion des Indikators in °C,
- T_m = mittlere Blut- bzw. Indikatortemperatur nach Durchmischung beider Medien in °C,
- ρ_i = Dichte des Indikators in g/ml,
- ρ_b = Dichte des Blutes in g/ml,
- c_i = Spez. Wärme des Indikators in cal/g.°C,
- c_b = Spez. Wärme des Blutes in cal/g.°C.

Der Quotient $\frac{\rho_i \cdot c_i}{\rho_b \cdot c_b}$ ist eine physikalische Konstante, die in Relation zum Hämatokrit des Blutes steht (LUETHY et al., 37, 38, 39, KOCHSIEK et al., 30, 31, 32, SCHORER et al., 54, 55, 56).

Für 0,997 %-ige Kochsalzlösung und Blut bei einem Hk von 45 - 47 % nimmt er bei:

$$\varrho_i = 0,997 \text{ g/ml}$$

$$c_i = 1,005 \text{ cal/g.}^{\circ}\text{C}$$

$$\varrho_b = 1,045 \text{ g/ml}$$

$$c_b = 0,870 \text{ cal/g.}^{\circ}\text{C}$$

folgenden Wert an:

$$K = 1,102$$

Der Zähler ($T_m - T_i$) aus dem Quotienten der Gleichung (1) kann auch ersetzt werden durch:

$$T_m - T_i = T_b - T_i - (T_b - T_m);$$

da die mittlere Temperatur des Blutes T_m sich nur wenig von der Ausgangstemperatur des Blutes T_b unterscheidet ($0,5 - 1,5^{\circ}\text{C}$), läßt sich die Differenz beider Temperaturen vernachlässigen.

Für $T_b \approx T_m$ gilt $T_b - T_m \approx 0$, d.h.:

$$T_m - T_i \approx T_b - T_i.$$

Die mittlere Temperatur des Blutes T_m berechnet sich aus der Differenz zwischen der Ausgangstemperatur des Blutes T_b vor der Injektion und dem mittleren absoluten Betrag T_a , um den sich die Bluttemperatur nach der Abkühlung verringert:

$$T_m = T_b - T_a$$

T_a läßt sich aus dem Quotienten der Fläche der Abkühlungskurve zur Passagezeit bestimmen:

$$T_a = \frac{1}{t} \int_0^t T(t) dt$$

Darin bedeuten:

$T(t)$ = die Temperatur, um die sich das Blut pro Zeitintervall abkühlt,
 $0 - t$ = Passagezeit,
 $\int_0^t T(t) dt$ = entspricht der Fläche unter der Kälteverdünnungskurve in $^{\circ}\text{C sec}$

$T_b - T_m$ aus dem Nenner der Gleichung (1) kann also umgeformt werden:

$$\begin{aligned} T_b - T_m &= T_b - (T_b - T_a) \\ &= T_a = \frac{1}{t} \int_0^t T(t) dt \end{aligned} \quad (2)$$

Somit ergibt sich aus (1) als endgültige Formel:

$$\dot{V}_b = K \cdot V_i \frac{T_b - T_i}{\int_0^t T(t) dt} \quad (3)$$

$\dot{V}_b$ entspricht dann dem Wert des Herzzeitvolumens. Die einzelnen Größen werden in der Praxis wie folgt bestimmt:

V_i (ml)	durch Subtraktion des Kathetertotraumens vom in der Spritze aufgezogenen Indikatorvolumen,
T_i ($^{\circ}\text{C}$)	durch Temperaturmessung mittels geeichtem Quecksilberthermometer oder elektronischem Thermometer,
T_b ($^{\circ}\text{C}$)	durch einen im Blutstrom liegenden geeichten Thermistor, ablesbar in $^{\circ}\text{C}$ an Temperaturskala des Meßgerätes.

III. REGISTRIERUNG DER VERDÜNNUNGSKURVEN

Zur Temperaturmessung stehen Thermoelemente und Thermistoren zur Verfügung. Für das erstere können nur Leitmaterialien verwendet werden, die eine eindeutige Relation zwischen Temperatur und Spannung entsprechend der Spannungsreihe gewährleisten. Dabei muß die Übergangsstelle auf Kupferleiter - Vergleichsstelle genannt - bei konstantem Temperaturniveau gehalten werden. Von den verwendeten Leiterkombinationen hängt es ab, wie groß die Thermospannung ist, die für eine bestimmte Temperatur abgegeben wird. Gebräuchlich sind folgende Thermopaare: Kupfer-Konstantan, Eisen-Konstantan, Nickelchrom-Nickel, Platinrhodium-Platin. Da durch chemische Einflüsse und mechanische Beanspruchung die Stabilität der Thermoelemente beeinträchtigt werden kann, werden meistens Schutzhüllen verwendet, die aber die äußeren Abmessungen der Elemente verglichen mit den Thermistoren entscheidend vergrößern.

NTC-Widerstände (negative temperature coefficient), Thermistoren (thermally sensitive resistors) oder auch Heißleiter genannt, zählen zu den Halbleitern und zeigen ein anderes Verhalten: Ihr Widerstand nimmt mit steigender Temperatur ab (Abb. 1).

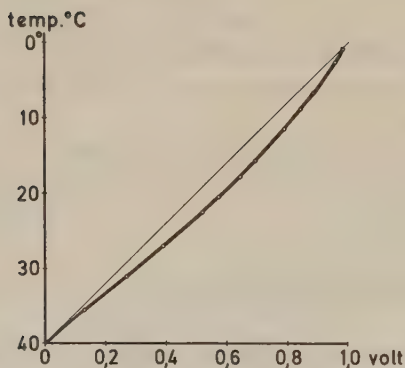


Abbildung 1

Eichkurve des Thermistors Valvo NTC-LO 504-55K-120.

Gezeigt wird die Beziehung zwischen Thermospannung (Volt) und Temperatur (°C).

Zu ihrer Herstellung verwendet man Schwermetalloxide bzw. oxidische Mischkristalle mit einem gemeinsamen Sauerstoffgitter, die bei hohen Temperaturen im Bereich der maximalen Betriebsspannung künstlich gealtert und damit stabilisiert werden. Dadurch erreicht man eine möglichst geringe Widerstandsänderung in Abhängigkeit von der Zeit. Die Widerstand-Temperatur-Kennlinie dieser Thermistoren wird bestimmt durch die Herstellungsweise, das Mischverhältnis im polykristallinen Halbleitermaterial, dessen Maße, Wärmekapazität und äußere Abmessung.

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir sowohl kommerziell erhältliche Thermistoren¹⁾ als auch Miniatur-NTC-Widerstände²⁾,

¹⁾ Fa. Aug. FISCHER, K.G., Göttingen

²⁾ Typ Valvo Zwerg, B 832 002/A/1K

welche sich auf Grund ihrer Beschaffenheit und geringen Masse durch eine niedrige Wärmekapazität auszeichnen. Zum Schutz gegen Fremdeinflüsse und um Potentialübertragungen auf das leitende Blut zu vermeiden, müssen diese Elemente mit einem Kunstharzbelag überzogen sein. Die von uns verwendeten Miniatursonden waren nicht röntgenkontrastgebend und besaßen einen Meßkopf ($2r = 0,9 \text{ mm } \varnothing_1$), der in der Spitze eines CH_4 -Herzkatheters eingelassen war.

Zur Registrierung von Thermodilutionskurven und Temperaturänderungen benutzten wir entweder einen Zwei-Kanal-Schreiber Servogor¹⁾ oder einen Sechs-Kanal-Direktschreiber²⁾. Die Vorschubgeschwindigkeiten variierten von 5 - 50 mm/sec, wobei die Eingangsspannungen von 1 - 10 V variabel einstellbar waren. Das Signal-Rausch-Verhältnis der gesamten Meßanordnung betrug unter identischer Verstärkung 150 mV zu 5 mV.

1. Funktionsweise des Gerätes

Die intravasal liegenden Thermistorsonden sind über ein geeichtes elektrisches Anpassungsglied mit einer elektronischen Meßeinheit³⁾ verbunden, welche als voll-transistorierter Analogrechner arbeitet, der nach Ablauf der Injektion das Herzzeitvolumen digital in l/min anzeigt. Um das thermische Gleichgewicht zwischen Gerät und Meßobjekt herzustellen, wurde der Rechner frühestens 30 min nach Netzanschluß in Betrieb genommen.

Während der Registrierungsphase machte sich wegen der hohen Empfindlichkeit von $-0,5^\circ\text{C}$ auf 1000 mV die Offset Spannungsdrift der temperaturabhängigen Silizium-Transistoren, sowie Spannungsschwankungen am Brückenausgang, durch geringfügige Änderungen der Blut-

1) RE 520, METRAWATT A.G.

2) R 15, Fa. HELLIGE GmbH, Freiburg/Br.

3) Fa. Aug. FISCHER K.G., Göttingen, Typ HZV BN 6 560

temperatur in einem langsamen Abweichen der Nulllinie bemerkbar. Am Gerät befindet sich eine Taste, die eine elektronisch simulierte Temperatur-Zeit-Kurve auslöst, um die Größe dieser verfälschenden Schwankungen festzustellen. Durch einen weiteren Stellknopf, den Driftkompensationspotentiometer, kann eine konstante Nulllinie wieder eingestellt werden. Während dieses Vorgangs, der bis zu 30 Minuten in Anspruch nehmen kann, ist es zweckmäßig, das Ergebnis der Driftkorrektur mit Hilfe einer Funktionsprüfung des Registriergerätes zu überwachen.

2. Eichung

Die Temperatureichung erfolgt auf zweierlei Art. Erstens kann durch die Aufzeichnung einer elektrisch simulierten Thermokurve, deren maximale Amplitude $0,5^{\circ}\text{C}$ beträgt, bei gegebener Verstärkung des Registriergerätes der Zeigerausschlag in mm pro $0,1^{\circ}\text{C}$ angegeben werden.

Zweitens besteht nach Betätigung der Starttaste die Möglichkeit, mit dem Stellknopf des Driftpotentiometers einzelne Temperaturabschnitte im Bereich von $0 - 0,5^{\circ}\text{C}$ mit einer Genauigkeit von $\pm 0,01^{\circ}\text{C}$ abzutasten und über ein Registriergerät aufzuzeichnen. Zusätzlich haben wir die Temperaturmessung über den Thermistor mit einem Quecksilberthermometer von hoher Genauigkeit kontrolliert.

Die Zeiteichung geschieht durch das Wählen einer konstanten Vorschubgeschwindigkeit des Schreibers.

3. Flächenberechnung der Kurven

Die Kurvenflächen wurden durch sorgfältiges Planimetrieren in cm^2 ermittelt. Hierbei lag die Genauigkeit der Methode bei $\pm 3\%$,

wie wir durch zahlreiche Vergleichsmessungen feststellen konnten. Um größere Ungenauigkeiten zu vermeiden, führte immer dieselbe Person die Flächenberechnung der Kurven durch.

Von den experimentell erhaltenen Einzelwerten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet: die Mittelwerte errechneten sich durch Summierung aller Einzelwerte und Division dieser Summe durch die Anzahl (= n) der Einzelbestimmungen.

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots}{n}$$

Die quadratische Streuung dieser Mittelwerte ergab sich als:

$$s^2 = \frac{1}{n - 1} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 \cdot \frac{n}{n - 1} \cdot \bar{x}^2$$

Der mittlere Fehler des Mittelwertes oder die Standardabweichung war dann definiert als:

$$s\bar{x} = \pm \bar{x} = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

C. METHODIK DER TIEREXPERIMENTE

Für die tierexperimentellen Untersuchungen wurden 20 große Bastardhunde, die zwischen 25 und 35 kg wogen, mit 25 mg Pentobarbital¹⁾ pro kg Körpergewicht intravenös narkotisiert und endotracheal intubiert. War künstliche Beatmung erforderlich, so erhielten die Hunde zusätzlich Succinylcholin²⁾. Die Atmung erfolgte dann mit Hilfe eines Überdrucknarkosegerätes³⁾.

Nach Lagefixierung der Thermistorsonden und Injektionskatheter, deren Stellung wir durch Palpation und Sektion überprüften, verschlossen wir im Falle einer Thorakotomie den Thorax wieder, um Wärmeeinwirkungen der Umgebung auszuschließen. Um die intrathorakal verbliebene Luft abzusaugen, verwendeten wir eine Bülow-Saugdrainage. Um die Kerntemperatur während der Versuche im Bereich zwischen 37 - 39°C zu erhalten, verwendeten wir elektrische Herzdecken. Der arterielle Druck wurde über einen in der Aorta abdominalis liegenden Katheter und einen Statham 23 Db Druckwandler kontinuierlich blutig gemessen.

Wir führten alle Thermodilutionsversuche mit im Handel erhältlichen HZV-Meßgeräten⁴⁾ durch, wobei das Gerät jeweils nur zur Verstärkung des Thermosignals diente. Die numerischen Werte für das Herzminutenvolumen, die gleichzeitig vom eingebauten Computer mitgeliefert wurden, hatten sekundäre Bedeutung.

1) "Nembütal", Fa. Deutsche ABBOT GmbH

2) "Pantolax", Fa. Dr. REISS, Berlin

3) K. TAKAOKA, Industria Brasileira

4) Typ BN 6560, Fa. Aug. FISCHER, Göttingen

D. E R G E B N I S S E

I. KÄLTEAUSTAUSCH IN DER INJEKTIONSSPRITZE

Zur Untersuchung über den Kälteverlust der Injektionslösung über die Spritzenwand während der Injektion kalter Kochsalzlösung wurde ein geeichter, nicht röntgenkontrastgebender Thermistor in die Mitte einer mit 20 ml Indikatorlösung gefüllten Spritze plaziert. Die Temperatur der verwendeten Kochsalzlösung variierte zwischen 5 und 18°C (Abb. 2).

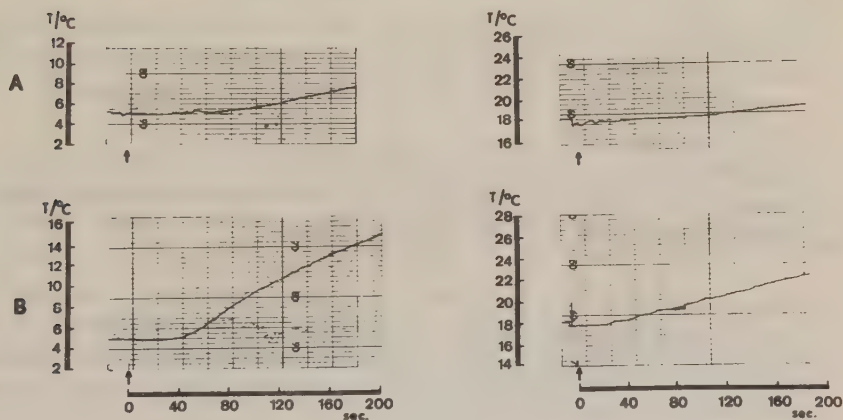


Abbildung 2

Temperaturkurven, registriert in verschiedenen Injektionsspritzen nach festem Kontakt mit der Hand.

Die Ausgangstemperatur der in der Spritze befindlichen Kochsalzlösung betrug 5°C bzw. 18°C.

A = mit Metallmantel umgebene Spritze, B = Kunststoffspritze.

Der Kälteverlust wurde sowohl an einer Spritze mit Metallmantel¹⁾ als auch an einer Plastikspritze²⁾ untersucht. Die Spritzen waren zunächst in Kochsalzlösung bestimmter Temperatur aufbewahrt, wobei sie mit derselben Lösung gefüllt waren, so daß Spritze, Spritzeninhalt und umgebende Flüssigkeit dieselbe Temperatur besaßen. Dann wurde die gefüllte Spritze aus dem Flüssigkeitsbad herausgenommen und die Temperaturveränderungen der Kochsalzlösung bei festem manuellem Kontakt beobachtet.

Zur Registrierung und Verstärkung der in der Spritze auftretenden Temperaturschwankungen verwendeten wir einen geeichten Thermistor, angeschlossen an das beschriebene HZV-Gerät.

Wurde die mit einem Metallmantel versehene Spritze benutzt (Abb. 2 A), so begann dort die Temperatur nach 50 sec Kontaktzeit zu steigen, und zwar von 5°C auf 8°C innerhalb von insgesamt 200 sec.

Bei Raumtemperatur der Indikatorflüssigkeit konnten wir in der gleichen Spritze während 200 sec nur einen Temperaturanstieg von 1°C, nämlich von 18°C auf 19°C, feststellen.

Wie Abb. 2 B zeigt, kann eine Plastikspritze von 20 ml ebenfalls zur Injektion von gekühlter Indikatorflüssigkeit verwendet werden. Nach 40 sec dauerndem festem Handkontakt beginnt die Temperatur in der Spritze zu steigen und führt nach 200 sec zum Aufwärmen der Kochsalzlösung von 5°C auf 15°C.

1) Ultra-Asept-Spritze, Fa. HENKE, Tuttlingen

2) Fa. BRAUN, Melsungen

Beträgt die Ausgangstemperatur der Injektionslösung 18°C , so beginnt die Kurve schon nach 30 sec Kontaktzeit zu steigen. Nach 200 sec wird dann in der Spritze eine Temperatur von 22°C erreicht.

II. ANALYSE DES ABSTRAHLUNGSEFFEKTES AM KATHETER IN SITU

An 10 Hunden wurde ein 48 cm langer Polyäthylenkatheter¹⁾ (2 x 3,2 mm), Totraum 1,2 ml, nach einer Venaesectio auf Höhe des Leistenbandes bis zu einer Länge von 46 cm in die V. femoralis eingeführt. Die Katheterspitze lag dann am Eingang zum rechten Vorhof. Ein Thermistor wurde intravasal in sechs verschiedenen Positionen entlang des Katheters gebracht, die jeweils 5 cm voneinander entfernt waren. Um einen direkten Kontakt des Thermistors sowohl zum Katheter als auch zur Gefäßwand zu verhindern, befestigten wir einen kleinen Kunststoffring 3 mm proximal vom Ende des Thermistorkatheters.

Die so an den sechs verschiedenen Positionen entlang des Injektionskatheters bei Injektion von kalter Kochsalzlösung jeweils auftretenden Temperaturschwankungen wurden registriert, wobei eine stabile Nulllinie Voraussetzung für jede Kurvenregistrierung war.

Abb. 3 zeigt die Temperaturveränderungen entlang der gesamten Länge des Injektionskatheters im Blutstrom der V. abdominalis und cava inferior an sechs verschiedenen Thermistorpositionen, jeweils 5 cm voneinander entfernt.

¹⁾ Intramedic^R, Polyethylene Tubing, CLAY ADAMS, USA

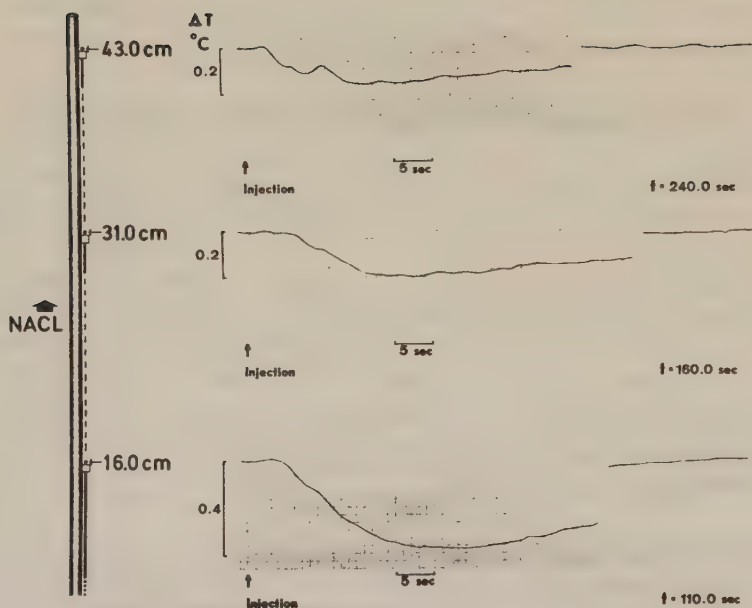


Abbildung 3

"In vivo" registrierte Originalkurven von Temperaturveränderungen entlang eines 46 cm langen, intravasal liegenden Polyäthylenkatheters nach Injektion von 8 ml einer Kochsalzlösung von 4°C.

Nach Injektion von 8 ml Kochsalzlösung von 4°C wurde mit Hilfe dieser Originalkurven gemessen:

- a. Anstiegszeit (t_a): Zeit von Injektion bis zum Anstieg der Temperatur-Zeit-Kurven in sec,
- b. $t_{T' \max}$: Zeit von Kurvenanstieg bis zur maximalen Temperaturamplitude in sec,

- c. Dauer (t) : Gesamtdauer der Kurven von Kurvenanstieg bis Erreichen der Nulllinie in sec,
 d. max. Kurvenamplitude ($\Delta T_{\max}$): größte Temperaturdifferenz in $^{\circ}\text{C}$.

Die Mittelwerte mit Standardabweichungen sind in Tab. I zusammengestellt.

Signifikant sind die Werte des maximalen Temperaturabfalls ($\Delta T_{\max}$) entlang des Katheters bei Injektion von kalter Kochsalzlösung, die 16 cm nach Einführung des Katheters in das Blutgefäß mit $0,388^{\circ}\text{C}$ recht hoch sind, aber in fast exponentieller Weise auf $0,156^{\circ}\text{C}$ bei 43 cm Katheterlänge abfallen (Abb. 4).

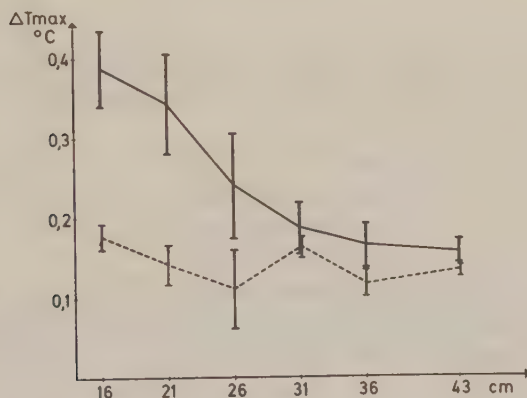


Abbildung 4

Kälteabstrahlung über einen Polyäthylenkatheter als Funktion der Katheterlänge.

Eingezeichnet sind Mittelwerte und Standardabweichungen. Ausgezogene Kurve: normale Injektion von 8 ml einer Kochsalzlösung von 4°C . Gestrichelte Kurve: Temperaturwerte nach Zurückziehen von Blut unmittelbar nach der Injektion.

Dagegen verlängert sich die Kurvendauer von 120 sec bei 16 cm Katheterlänge auf das Doppelte bei 43 cm. Die zeitliche Verzögerung des Kurvenanstiegs in Bezug zum Injektionszeitpunkt hängt wohl in erster Linie von der Wärmeleitfähigkeit des Katheters und der Ansprechzeit des Thermistors ab.

Die unterschiedliche Größe von $\Delta T_{\max}$ an den verschiedenen Thermistorpositionen kann mit dem Wärmeaustausch erklärt werden, der zwischen dem außen vorbeiströmenden warmen Blut und der nach Injektion noch im Katheter verbleibenden, kälteren Flüssigkeitssäule (Kathetertotraum) stattfindet. Diese Theorie konnte durch weitere Experimente innerhalb der gleichen Versuchsreihe deutlich gemacht werden.

III. Analyse des Abstrahlungseffektes am Katheter in situ nach Zurückziehen von Blut nach erfolgter Injektion

Bei gleichem Versuchsaufbau wie oben wurde bei 5 Hunden sofort nach Beendigung der Injektion Blut in den Injektionskatheter zurückgezogen, bis es in der Spritze erschien.

Dabei zeigten sich nach Injektion von 8 ml Kochsalzlösung von 4°C ähnliche Temperatur-Zeit-Kurven (Abb. 5) wie in Abb. 3, jedoch deutlich niedrigere Werte von $\Delta T_{\max}$:
So beträgt $\Delta T_{\max}$ bei 16 cm Katheterlänge etwa $0,20^{\circ}\text{C}$, was einer Verringerung von fast 50 % entspricht.
Außerdem ist aus Abb. 4 ersichtlich, daß mit wachsender Katheterlänge die Unterschiede in Bezug auf $\Delta T_{\max}$ zwischen normaler Injektion und solcher mit anschließendem Zurückziehen von Blut geringer werden.

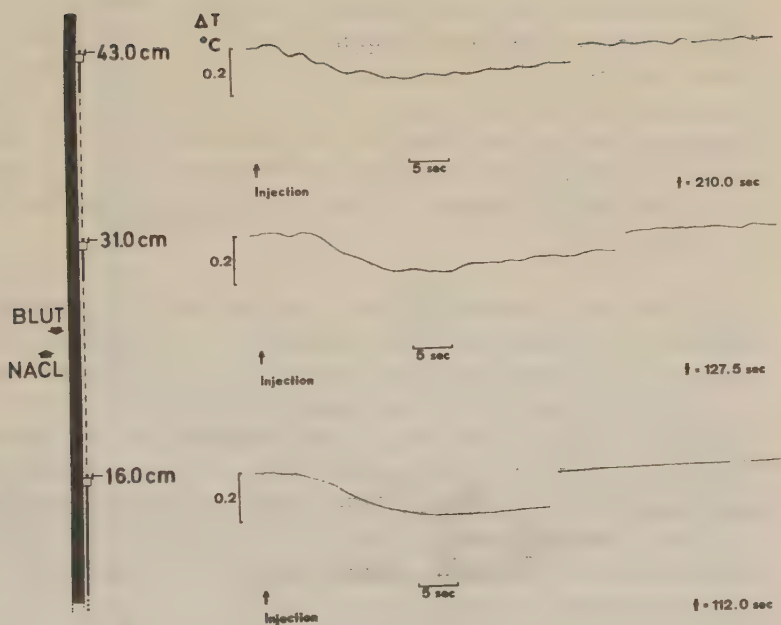


Abbildung 5

"In vivo" registrierte Originalkurven von Temperaturveränderungen entlang eines 46 cm langen intravasal liegenden Polyäthylenkatheters. Unmittelbar nach erfolgter Injektion von 8 ml einer Kochsalzlösung von 40°C wurde Blut in den Katheter zurückgezogen.

Bei Thermistorpositionen von 31 und 43 cm Katheterlänge (Abb. 5) wird die Amplitude von ΔT_{max} deutlich geringer, außerdem ist auch die Dauer der Kälteabstrahlung vermindert. Sie beträgt 127,5 sec bei 31 cm und 210,0 sec bei 43 cm Katheterlänge.

Die Mittelwerte mit Standardabweichungen sind in Tab. I B zusammengefaßt.

Amplitude und Dauer der Temperaturkurven sind deutlich verringert im Vergleich zu den betreffenden Werten einer normalen Injektion. Allerdings strahlt die Katheterwand nach dem Zurückziehen der stehenden kalten Flüssigkeitssäule (Kathetertotrauma) aus dem Katheter noch eine gewisse Zeit (je nach Katheterlänge 112 - 217 sec) die vorher aufgespeicherte Kälte in das strömende Blut ab, so daß auch nach erfolgter Blutaspiration die Kurve nicht sofort die Nulllinie erreicht.

Eine simultane Kurvenaufzeichnung an zwei verschiedenen Thermistorpositionen entlang des Injektionskatheters war dadurch ermöglicht, daß zwei gleiche Thermodilutionseinheiten zur Verfügung standen. Für beide Systeme betrug das Signal-Rausch-Verhältnis unter identischer Verstärkung 150 mV zu 5 mV. Sorgfältiger Abgleich beider Meßbrücken erbrachte elektrische Identität beider Geräte. Außerdem vertauschten wir während der Messungen den Anschluß der einzelnen Thermistoren mehrfach, um etwaige Fehler während solcher Messungen sofort zu erkennen. Eine Korrektur war jedoch bei keinem der Experimente erforderlich.

So registrierten wir bei 16 und 43 cm Katheterlänge mittels zweier identischer Meßeinheiten die Kälteabstrahlung an zwei anatomisch verschiedenen Positionen gleichzeitig. Wir injizierten 8 ml isotonische Kochsalzlösung einer Temperatur von 4°C. Abb. 6 zeigt die Originalkurven nach normaler Injektion, Abb. 7 nach direkt danach anschließendem Blutzurückziehen in den Injektionskatheter.

Die oben angeführten Ergebnisse bezüglich Amplitude und Dauer der Kälteabstrahlung konnten bestätigt werden.

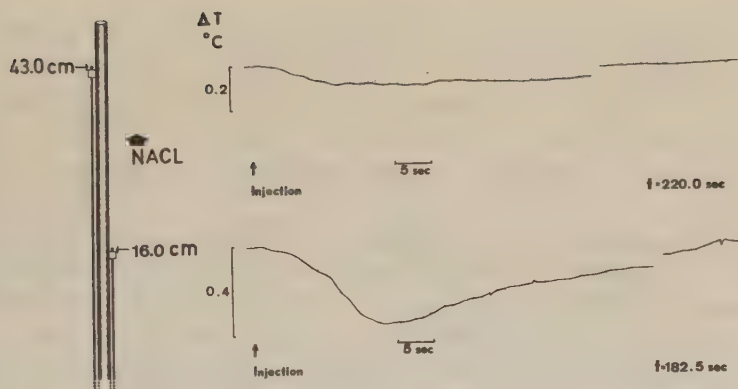


Abbildung 6

Entlang eines in die V. cava inferior eingeführten Polyäthylenkatheters simultan bei 16 cm und 43 cm Katheterlänge registrierte Originalkurven nach Injektion von 8 ml einer Kochsalzlösung von 4°C .

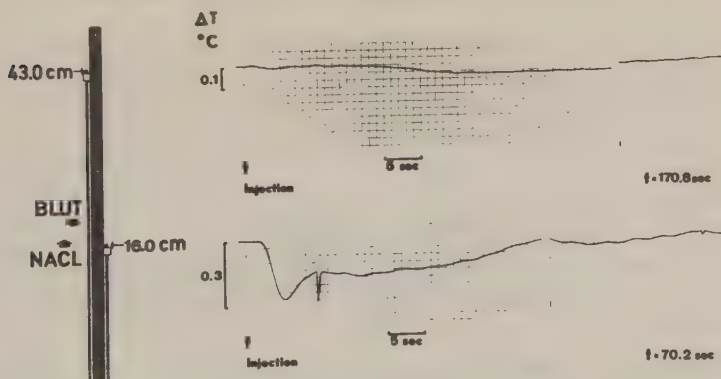


Abbildung 7

Originalkurven, die entlang eines in die V. cava inferior liegenden Polyäthylenkatheters an zwei verschiedenen Thermistorpositionen registriert wurden. Unmittelbar nach erfolgter Injektion von 8 ml einer Kochsalzlösung von 4°C wurde Blut in den Injektionskatheter aspiriert.

Tab. II A zeigt, daß die Werte von $\Delta T_{\max}$ bei 43 cm und 16 cm Katheterlänge - $0,146^{\circ}\text{C}$ bzw. $0,319^{\circ}\text{C}$ - gut korrelieren mit den entsprechenden vorhergehenden Untersuchungen (Tab. I A). Auch die Dauer der Kurven - 223 sec bei 43 cm und 85,5 sec bei 16 cm Katheterlänge - stimmten in beiden Experimenten in etwa überein.

In Tab. II B sehen wir die positive Auswirkung der Blutaspiration nach Injektion, sowohl in Bezug auf die maximale Temperaturdifferenz - $0,120^{\circ}\text{C}$ bei 43 cm bzw. $0,165^{\circ}\text{C}$ bei 16 cm Katheterlänge - als auch auf die Kurvenzeiten: 192,0 sec bei 43 cm und 95,0 sec bei 16 cm Katheterlänge. Diese Werte zeigen ebenfalls gute Übereinstimmung mit den entsprechenden Werten in Tab. I B.

IV. UNTERSUCHUNGEN ZUM WÄRMEAUSTAUSCH ZWISCHEN INDIKATORFLÜSSIGKEIT UND VENÖSEM BLUTSTROM WÄHREND DER INJEKTION DURCH VERSCHIEDENE HERZKATHETER

In einer zweiten Versuchsreihe eröffneten wir bei 5 Hunden den Thorax durch eine linksseitige Thorakotomie. Dann wurde ein Polyäthylenkatheter¹⁾ bzw. ein Cournand Nr. 8 - Herzkatheter durch die V. femoralis über die V. cava inferior in den rechten Vorhof eingeführt und durch dessen Wand und die Thoraxwand ins Freie herausgeleitet, so daß bei Injektion die kalte Kochsalzlösung nur den Katheter passieren und nicht mit dem Blut in direkte Berührung kommen konnte (sogenannte "Pseudoinjektion"). Die im Blutstrom auftretenden Temperaturschwankungen registrierten zwei Thermistoren simultan in der A. pulmonalis communis und in der Aorta ascendens. Die Thermistorsonden waren direkt über die Ausflußbahn des rechten Herzens über die A. femoralis in die Blutbahn eingeführt worden. Nach Überprüfung der Lage der Thermofühler legten wir eine Thoraxdrainage

¹⁾Intramedic^R, Polyethylene Tubing, CLAY ADAMS, USA

ein und verschlossen den Thorax für die Messungen. Alle Tiere wurden mit konstantem Volumen beatmet. Als Indikator verwendeten wir Natriumchloridlösung von 4 bzw. 24°C. Das Injektionsvolumen variierte zwischen 3, 8 und 15 ml.

Diese "Pseudoinjektionen" verursachten Temperatur-Zeit-Kurven von unterschiedlicher Amplitude und Dauer sowohl in der A. pulmonalis als auch in der Aorta ascendens (Abb. 8), wobei die Unterschiede abhängig waren von:

Injektionsvolumen,
Indikatortemperatur,
Ort der Kurvenregistrierung,
Material des verwendeten Injektionskatheters.

Die numerischen Ergebnisse dieser simulierten Injektionen sind für Polyäthylenkatheter in Tab. III und für Cournand-Nr. 8 - Herzkatheter in Tab. IV zusammengestellt.

Die Kälteverdünnungskurven in der A. pulmonalis zeigten ein Ansteigen der Werte für $\Delta T_{\max}$, wenn man das Injektionsvolumen von 3 über 8 auf 15 ml steigerte. Verwendeten wir hierbei für die Injektion eine Temperatur von 4°C und einen Polyäthylenkatheter (Tab. III), so stieg $\Delta T_{\max}$ von 0,083 auf 0,088 bzw. 0,094°C. Die Kurvendauer verlängerte sich gleichzeitig von 44,9 sec über 57,8 sec auf 63,4 sec. Auch die Kurvenfläche wurde mit steigendem Injektionsvolumen größer: bei 3 ml betrug sie 10,25 cm², 11,68 cm² bei 8 ml und 13,10 cm² bei 15 ml.

Benutzten wir eine Injektionstemperatur von 24°C (Raumtemperatur), so ergab sich unter gleichen Bedingungen wie oben (Kurvenregistrierung in A. pulmonalis, Polyäthylenkatheter, Injektionsvolumina 3,

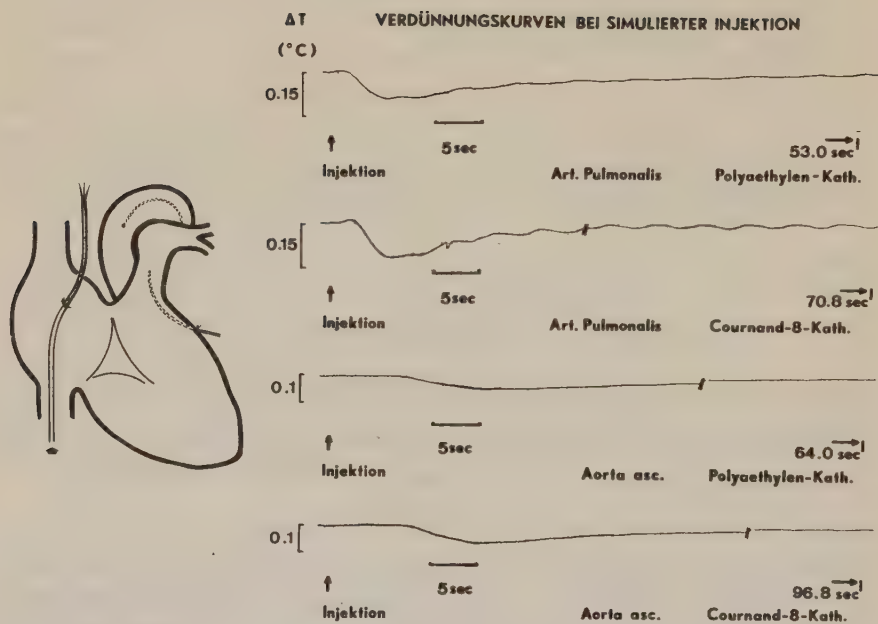


Abbildung 8

In A. pulmonalis und Aorta ascendens nach simulirter Injektion durch den rechten Vorhof registrierte Originalkurven. Die durch Polyäthylen- und Cournand-Nr. 8 - Katheter injizierte Kochsalzlösung von 4°C gelangte dabei nicht in die Blutbahn. Der Thorax war während der Messungen geschlossen.

8 und 15 ml) eine Reduzierung der Werte für $\Delta T_{\max}$ um 50 - 70 %, und auch die Kurvendauer und -Fläche verringerte sich erwartungsgemäß.

Daß der Ort der Kurvenregistrierung ebenfalls bedeutsam für die Größe der Temperatur-Zeit-Kurven ist, zeigte sich daran, daß z.B. die Kurvenfläche in der A. pulmonalis bei Injektion einer Natriumchloridlösung von 4°C über einen Polyäthylenkatheter mit 11,7 cm² um ca. 20 % größer als die simultan in der Aorta ascendens registrierte ist. Auch bei Injektion von zimmerwarmer Indikatorflüssigkeit war die Gesamtfläche der in der Aorta ascendens aufgenommenen Verdünnungskurven ca. 25 % kleiner als die in der Aorta ascendens erhaltenen (Tab. III). Hierzu muß man bemerken, daß die Originalregistrierungen in der A. pulmonalis bei Injektion von zimmerwarmem Indikator verwendbare Kurven zeigten, während sie in der Aorta ascendens an der Grenze der Interpretierbarkeit lagen, da hier infolge der stochastischen Verteilung des Indikators die noch verbleibende Temperaturdifferenz für eine zuverlässige Kurvenschreibung nicht mehr ausreichte.

Außerdem zeigte sich, daß in der Aorta ascendens die Temperaturamplitude zwar geringer war (um ca. 35 % bei einer Injektionstemperatur von 4°C und um ca. 50 % bei 24°C), dafür aber die Kurve auf Grund der verlängerten Kälteabstrahlung des zusätzlich vom Indikator passierten Gewebes länger wurde.

Dauer und Amplitude der Abstrahlungskurven sind in deutlichem Maße auch von dem Material des verwendeten Injektionskatheters abhängig.

Wurde ein Polyäthylen-Katheter (Totraum 1,2 ml) zur Injektion von 8 ml Kochsalzlösung von 4°C benutzt, so lag das in der A. pulmonalis

aufgezeichnete $\Delta T_{\max}$ in einer Größenordnung von $0,09^{\circ}\text{C}$, die Kurvendauer betrug 57,8 sec. Beim Cournand-Nr.8 - Herzkatheter (Totraum 0,8 ml) erreichte $\Delta T_{\max}$ einen Wert von $0,13^{\circ}\text{C}$, die Kurvendauer 70,8 sec (Tab. IV). Die Fläche der Temperatur-Zeit-Kurve des Cournand-Katheters war mit $13,5 \text{ cm}^2$ ebenfalls größer als die des Polyäthylen-Katheters mit $11,6 \text{ cm}^2$.

Die höhere Amplitude, längere Dauer und größere Fläche der Cournand-Nr. 8 - Temperaturkurven sind offensichtlich. Bei Injektion von zimmerwarmer Kochsalzlösung (24°C) stellten wir wesentlich geringere Unterschiede zwischen beiden Katheterarten fest (Abb. 9).

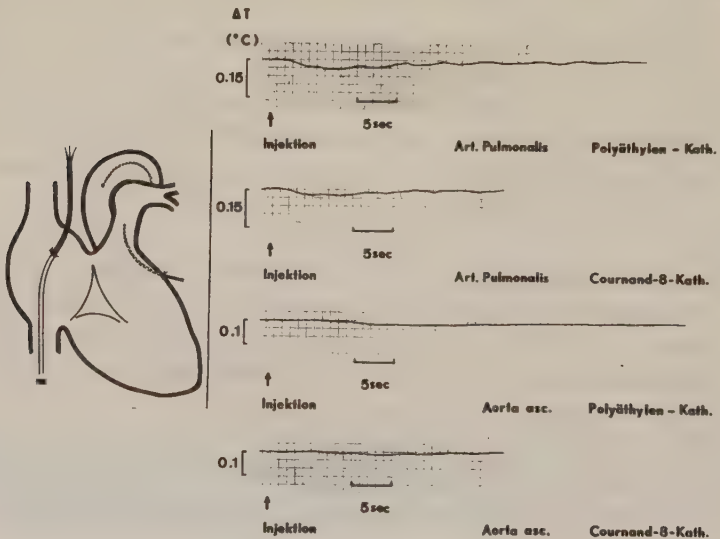


Abbildung 9

In A. pulmonalis und Aorta ascendens nach simultaner Injektion von 8 ml Kochsalzlösung von 24°C registrierte Originalkurven. Injiziert wurde über Polyäthylen- und Cournand-Nr. 8 - Katheter. Der Thorax war während der Messungen geschlossen.

Die vergleichbaren $\Delta T_{\max}$ -Werte für den Cournand-Nr. 8 - Herzkatheter lagen um etwa 10 % unter denen des Polyäthylen-Katheters.

V. EXPERIMENTE ZUR DEMONSTRATION DES KATHETERABSTRAHLUNGSEFFEKTES AUF DIE NORMALE VERDÜNNUNGSKURVE

Die oben gezeigten Kälteabstrahlungen über die Katheterwand während der Injektion werden zu einem bestimmten Zeitpunkt dem Verdünnungsschenkel einer gleichzeitig registrierten Kälteverdünnungskurve aufgelagert. Um die zeitliche Relation dieser Auflagerung auf die HZV-Kurve zu bestimmen, wurde in einer dritten Versuchsreihe an 5 Hunden mit jeder Pseudoinjektion jeweils simultan eine normale Injektion in die Blutbahn durchgeführt. Dabei injizierten wir unter den gleichen Bedingungen wie bei der Pseudoinjektion (Polyäthylen-Katheter, Injektionsvolumen 8 ml, Injektionstemperatur 4°C) durch einen Katheter über die V. jugularis und V. cava superior in den rechten Vorhof. Die entsprechenden Temperatur-Zeit-Kurven wurden gleichzeitig in A. pulmonalis communis und in der Aorta ascendens registriert. Abb. 10 zeigt diese in A. pulmonalis und Aorta aufgezeichneten Originalkurven. Man sieht, daß die kombinierte Kurve a + b (Injektion in den rechten Vorhof + simulierte Injektion) zwar nahezu den gleichen Konzentrationsschenkel - charakterisiert durch $t_{\Delta T_{\max}}$ und $\Delta T_{\max}$ - zeigt wie Kurve a, der Verdünnungsschenkel aber einige Unterschiede aufweist (Tab. V): man erkennt neben einem längeren Verlauf eine größere Fläche. Die Flächendifferenz ergibt genau die Kurvenfläche einer unter gleichen Bedingungen durchgeführten "Pseudoinjektion". Da ein Vergleich der Werte für $2/3 \Delta T_{\max}$ beider Kurven in Abb. 10 zeigt, daß sie nahezu gleich sind und auch zur selben Zeit erreicht werden (Tab. V), läßt sich folgern, daß bis zu diesem Zeitpunkt die Auflagerung der Kältefläche der "Pseudoinjektion" auf den Verdünnungsschenkel der

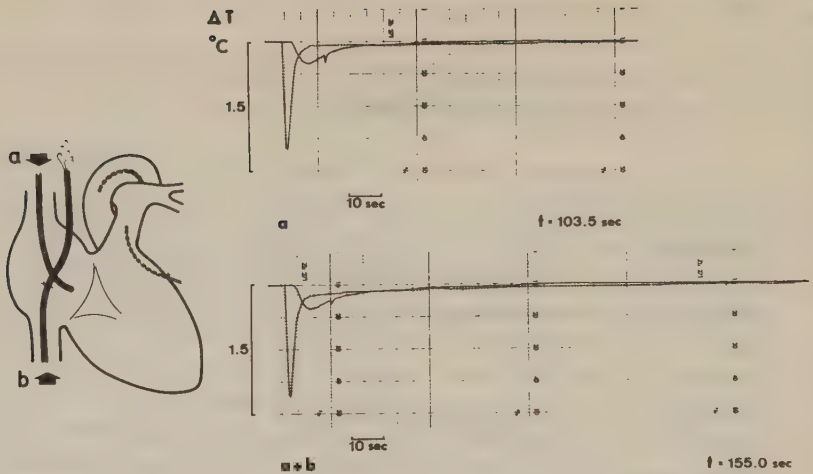


Abbildung 10

Injektion in den rechten Vorhof (a), simultane Injektion in den rechten Vorhof und durch den rechten Vorhof ins Freie (a + b). Registrierung der Originalkurven in A. pulmonalis (gepunktete Kurve) und Aorta ascendens (ausgezogene Kurve); die kombinierte Kurve a + b weist gegenüber Kurve a einen Unterschied im abfallenden Teil und in der Fläche auf.

normalen, simultan registrierten HZV-Kurve noch nicht erfolgt ist und somit bei der automatischen HZV-Berechnung nicht mehr erfaßt wird, weil die Flächenberechnung nur bis zum 2/3-Punkt erfolgt. (Abb. 11). Eine Unterteilung des abfallenden Kurvenschenkels in einzelne kurze Zeitabschnitte (Tab. VI) läßt erkennen, daß der weitest aus größte Teil der Abstrahlung, die während und kurz nach der Injektion über die Katheterwand erfolgt, erst in einem Zeitraum von 40 - 70 sec nach Injektion zu erwarten ist und üblicherweise

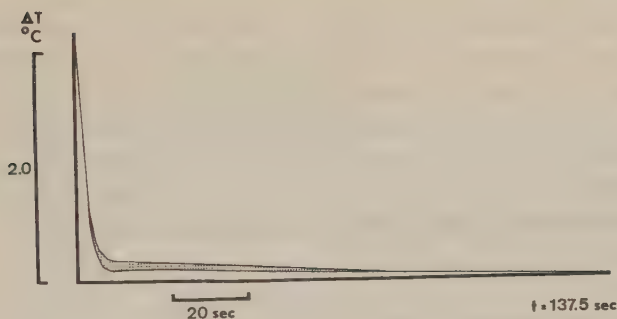


Abbildung 11

Auflagerung der Katheterabstrahlung (gepunktete Fläche) während der Injektion, bezogen auf eine im gleichen Experiment gewonnene normale Thermodilutionskurve.

(LOCHNER, 36, LUETHY, 40) als Rezirkulation eliminiert wird. Ein quantitativer Vergleich der Fläche der Katheterabstrahlung mit der einer Normalkurve ist im Rahmen dieser Versuchsanordnung allerdings problematisch, da die Kombinationskurve $a + b$ die addierte Katheterabstrahlung von zwei Kathetern enthält.

VI. REGISTRIERUNG DER "ECHTEN" INDIKATORTEMPERATUR

1. Versuchsaufbau

Aus unseren Experimenten ergibt sich die Notwendigkeit, die tatsächliche Temperatur der Indikatorlösung am Ort des Eintritts in die Blutbahn, d.h. an der intravasalen Katheterspitze, zu messen.

Dazu wurde eine experimentelle, nicht röntgenkontrastgebende Thermistorsonde¹⁾ verwendet. Da die Kontaktzeit der Injektionsflüssigkeit mit der Spitze des Thermofühlers während der Injektion bei ca. 0,9 sec lag, mußte für eine wirklichkeitsgetreue Temperaturmessung ein hoher Frequenzgang des Thermistors gefordert werden. Unser Temperaturfühler, der nach 0,3 sec bereits 90 % der an der Katheterspitze auftretenden maximalen Temperaturamplitude erfaßt hatte, erfüllte diese Forderung.

Diese Thermosonde wurde in der Mitte eines Polyäthylen-Katheters von 46,5 cm Länge, einem inneren Durchmesser von 3,5 mm und einem Totraum von 3,6 ml bis 3 mm vor die Katheterspitze geschoben.

Um die Thermistorperle dort zu stabilisieren, wurde sie von zwei gegenüberliegenden Fäden in Form einer 8 umschlungen. Nach dem Festziehen der Schlaufen verknoteten wir die beiden Fäden (7 - 0) außen am Katheter.

Die Eichung des für diesen Versuch benötigten Spezialthermistors¹⁾ erfolgte mit Hilfe einer Wheatstone'schen Brückenschaltung (Abb. 12)

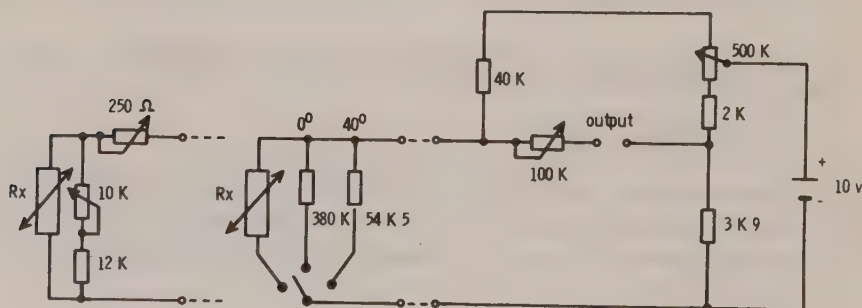


Abbildung 12

Wheatstone'sche Brücke mit Eich- und Linearisierungsschaltung für den experimentellen Thermistor

¹⁾ Typ Valvo NTC-LO 504-55K-120

Der Widerstand des Thermistors schwankte zwischen $380 \text{ K}\Omega \pm 5 \%$ ($T = 0^\circ\text{C}$) und $54,5 \text{ K}\Omega \pm 5 \%$ ($T = 40^\circ\text{C}$). Diese beiden Festwiderstände bildeten die Basis für die Eichschaltung. Durch das Benutzen einer Schablone wurde die Anwendung der Eichkurve (Volt gegen Temperaturänderung) (Abb. 1) auf alle betreffenden Temperatur-Zeit-Kurven möglich. Die Ausgangsspannung lag im Bereich von 0 - 1 V. Durch Präzisionspotentiometer von $100 \text{ K}\Omega$ und $500 \text{ K}\Omega$ erreichten wir den Brückenabgleich. Eine Linearisierungsschaltung verursachte eine Ungenauigkeit der Brückenschaltung von $4 \text{ K}\Omega$ bei einem ΔR_T ($0 - 40^\circ\text{C}$). Durch eine angemessene Eingangsspannung erhielten wir eine hohe Empfindlichkeit, wobei der Thermistorstrom in einem sehr niedrigen Bereich gehalten werden konnte. So lag die Eingangsspannung über der gesamten Brückenschaltung bei 10 V. Bei 40°C betrug sie 0 V und bei 0°C 1 V. Der Thermistorstrom hatte bei 40°C einen Wert von $20 \mu\text{A} \pm 20 \%$ und bei 0°C einen Wert von $200 \mu\text{A} \pm 20 \%$. Diese Schaltung ermöglichte es, in einem kleinen Bereich eine Spannung zu erhalten, die eine lineare Funktion der Widerstandsänderung darstellte (vgl. Abb. 1).

Um die Ansprechzeit unseres Experimental-Thermistors weiterhin zu verbessern, wurde auf jede Schutz- und Isolierschicht der Thermistorperle verzichtet. Die Ansprechzeit (bis 90 % der maximalen Temperaturamplitude) sowohl unseres Spezialthermistors als auch der anderen von uns verwendeten Thermofühler bestimmten wir mit folgender Versuchsanordnung:

Aus einem mit 0,9 %-iger Kochsalzlösung gefüllten Plastikbehälter führte ein Leitkabel zu einem Registriergerät¹⁾. Wir befestigten den zu prüfenden Thermistor auf gleicher Höhe neben dem Ende des Leitkabels. Beim Eintauchen in das Plastikgefäß wurde über die Ionen der Natriumchloridlösung der Stromkreis kurzgeschlossen und ein elektrisches Signal registriert. Gleichzeitig zeichnete der

¹⁾ R 15, Fa. HELBIG GmbH, Freiburg/Br.

Thermistor die Zeitdauer zur maximalen Abkühlungsamplitude auf.

Im Vergleich zu den herkömmlichen Thermistorsonden zeigte unser experimenteller Thermofühler eine deutlich verkürzte Ansprechzeit. So wurden 90 % der maximalen Temperaturamplitude - bei einer Differenz zwischen Raumtemperatur und Kochsalzlösungstemperatur von $0,8 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ - schon nach 0,3 sec erreicht, während unter gleichen Bedingungen die Reaktionsgeschwindigkeit von 2 teflonbezogenen, nicht röntgenkontrastgebenden Thermistorsonden $1,93 \pm 0,43$ sec betrug. Bei 8 röntgenkontrastgebenden Sonden lag die Reaktionszeit sogar bei $2,39 \pm 0,21$ sec (STECKMEIER, 60).

2. Messung der Injektionstemperatur "in vivo"

Wir injizierten durch den 46 cm langen Polyäthylen-Katheter 8 ml einer Kochsalzlösung von 4°C über die V. cava inferior in den rechten Vorhof und registrierten neben der Katheterspitzentemperatur die entsprechende Thermodilutionskurve simultan in der A. pulmonalis (Abb. 13). Die an der Katheterspitze aufgezeichnete Temperatur-Zeit-Kurve zeigte einen schnellen Temperaturabfall, der nach 0,5 sec ein ΔT_{max} von annähernd 12°C erreichte. Der exponentielle Teil der Kurve bewegt sich nur langsam auf die Basis zurück, da der Kathetertotraum des großkalibrigen Injektionskatheters noch ca. 25 sec lang Kälte abstrahlt.

Die Injektionslösung hat sich bei dieser Versuchsanordnung während ihrer Passage durch den Katheter um 8°C aufgewärmt. Die tatsächliche Temperatur des Indikators beträgt also beim Eintritt in den Blutstrom 12°C anstelle der bisher in den Injektionsspritze vermuteten Temperatur (T_1) von 4°C .

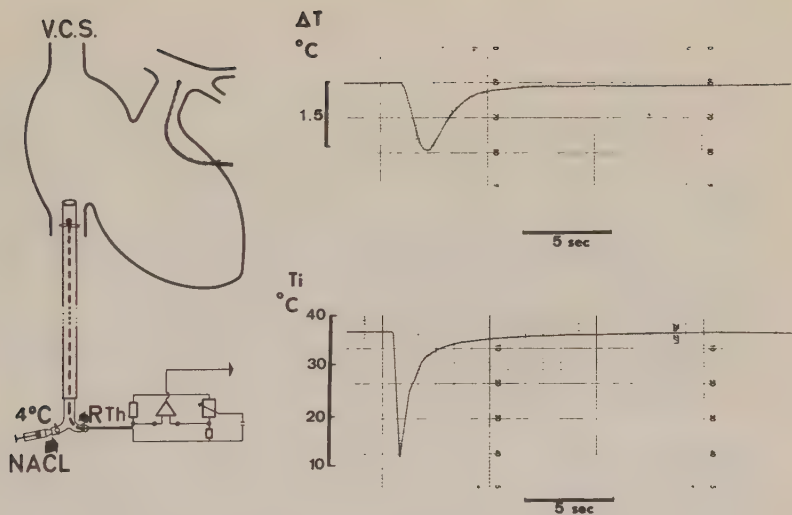


Abbildung 13

Nach Injektion von Kochsalzlösung von 4°C an der Katheterspitze registrierte Temperaturkurve (T_i) und in A. pulmonalis aufgezeichnete normale Thermodilutionskurve. Der Thermistor an der Spitze des Injektionskatheters zeigte eine Aufwärmung der Injektionslösung um 8°C an.

E. DISKUSSION

Voraussetzung für jede Art der Herzzeitvolumenbestimmung, die auf dem Verdünnungsprinzip beruht, ist die Konstanz des verwendeten Indikators zwischen Injektions- und Registrierort. Beim Kälteverdünnungsverfahren besitzt der injizierte Indikator eine Temperatur, die sich von der Bluttemperatur beträchtlich unterscheidet. Um das Signal-Rausch-Verhältnis am Gerät zu verbessern, wird bevorzugt eine kalte isotonische Kochsalzlösung von $1 - 4^{\circ}\text{C}$ injiziert. In der Praxis ist der Umgang mit so kalten Lösungen nicht unproblematisch. Heute versucht man durch besondere kältestabilisierende Apparaturen diese Problematik zu umgehen.

Der Nachteil einer so kalten Injektionslösung beruht auf dem großen Temperaturunterschied gegenüber Blut. Nach dem Prevost'schen Gesetz über den Wärmeaustausch hat jeder Körper das Bestreben, seine Temperatur durch Wärmeabgabe oder Wärmeaufnahme seiner Umgebung anzugleichen. Daraus geht hervor, daß ein unmittelbarer Temperaturexaustausch zwischen Injektionslösung, Blut und umgebendem Gewebe stattfindet. Die Zeit, die benötigt wird, um dieses Temperaturgefälle auszugleichen, ist abhängig von der Größe der zur Verfügung stehenden Oberfläche, der Wärmeleitfähigkeit und dem Material des verwendeten Injektionskatheters. Sie ist allerdings so kurz, daß solche am Katheter stattfindenden Wärmebewegungen bereits während der Injektion auftreten.

Zwei Arten der Injektion finden beim Kälteverdünnungsverfahren Anwendung:

Die sogenannte "konstante Injektion" und die über einen sehr kurzen Zeitraum stattfindende "Schußinjektion".

Voraussetzung für die "konstante Injektion", d.h. eine Injektion von Indikatorlösung mit Hilfe eines Injektors über einen Zeitraum von 6 - 60 sec - Optimum 5 - 10 ml/4sec (PAVEK, 48) - ist neben der ausreichenden Durchmischung von Injektat und strömendem Milieu, deren Gleichgewichtskonzentration am Meßort. Diese kann jedoch nach RASHKIND (51) und SZERHERES (63) durch strömende Indikatorteile verfälscht werden. Die größte Schwierigkeit besteht darin, ein registrierbares Konzentrationsplateau zwischen Indikator und Blut zu definieren. Insbesondere da dieses Plateau erkannt werden muß, bevor die Rezirkulation des Indikators an der Meßstelle beginnt und die Konzentrationskurve unter Verlust des eingestellten Gleichgewichtes sich wieder ändert. HOWARD et al. (27), HAMILTON und REMINGTON (25) zweifeln überhaupt daran, daß sich ein solches Plateau objektiv erkennen läßt.

Um das Plateau durch schnellen Kurvenanstieg deutlicher zu machen, schlägt BRODY (4) vor, mit Beginn der kontinuierlichen Injektion gleichzeitig eine zusätzliche "Schußinjektion" (sogenannte "booster-Injektion") durchzuführen. Dadurch sei der Nachteil des langsamen Kurvenanstiegs bei der konstanten Injektionsart ausgeglichen und die Dauer der Gleichgewichtskonzentration werde verlängert.

Ein Vorteil der konstanten Injektion ist die Möglichkeit, das Herzzeitvolumen direkt vom Konzentrationsplateau abzulesen, wenn standardisiert kontinuierlich injiziert wird und die Geräte entsprechend geeicht sind. Außerdem ist bei pathologischen Kreislaufverhältnissen, z. B. bei Extrasystolie, bei konstanter Injektion des Indikators ein geringerer Fehler zu erwarten (PAVEK, 48). RASHKIND (51) hat unter Verwendung des Farbstoffs Evans-Blue als Indikator die kontinuierliche mit der momentanen Injektion in Bezug auf das Herzminutenvolumen verglichen und eine gute Übereinstimmung festgestellt. Die Ergebnisse beider Methoden variierten um 10 %.

Der Vorteil der im allgemeinen bei der Thermodilutionsmethode bevorzugten "Schußinjektion" mit Injektionszeiten unter 1 sec - laut ENGHOF und SJÖGREN (9) bis 8 sec - besteht in erster Linie darin, daß es einfach ist, den Rezirkulationseffekt durch semilogarithmische Korrektur des Verdünnungsschenkels der Temperatur-Zeit-Kurven nach der Methode von HAMILTON zu eliminieren. Die kontinuierliche Injektion von kaltem Indikator hätte außerdem den Nachteil, daß bei längerer Kontaktzeit Kälte über die Wände des Injektionssystems abstrahlt und somit für die Messung verlorengeht. Deshalb ist die "Schußinjektion" für den diffusiblen Indikator Kälte zu bevorzugen.

Die Temperaturmessung während der Thermodilution ist abhängig von der elektrischen Empfindlichkeit des Meßsystems, der Eichcharakteristik der Thermofühler, der Konstanz der Nulllinie am Gerät und der praktischen Handhabung einzelner Thermofühler. Zu Beginn der Thermodilution wurde mit Thermoelementen gemessen (FEGLER, 11, 12, 13, 14, BRETSCHNEIDER et al., 3, KOCHSIEK et al., 30, 31, 32). Andere Autoren (LUETHY, 37, FRONEK und GANZ, 17, KLUSSMANN et al., 28, GOODYER et al., 21, EVONUK et al., 10) benutzten NTC-Widerstände zur Aufzeichnung der Temperatur-Zeit-Kurven.

Die Anwendung von Thermoelementen setzt immer eine Temperaturdifferenz voraus. BAZETT et al. (1) haben darauf hingewiesen, daß im Rectum, in der A. brachialis sowie in der A. iliaca communis verschiedene Temperaturen vorhanden sind. LOCHNER (36) stellte strömungsbedingte Temperaturdifferenzen zwischen Rectum, A. pulmonalis, V. cava superior und V. cava inferior fest.

Die Zeitkonstanten der verschiedenen Fühlerarten sind heute in der Technik in gleicher Weise gelöst. Sowohl Thermoelemente als auch Thermistoren erfüllen heute die Forderung nach großer Reaktionsgeschwindigkeit.

Elektronische Geräte zur automatischen HZV-Berechnung wurden von mehreren Autoren entwickelt (Zusammenfassung bei SCHORER, 54). Sie bieten alle den Vorteil, schon wenige Sekunden nach der Injektion eine Information über das Herzzeitvolumen zu geben.

Im Vergleich zu Farbindikatoren ist eine störende Nulllinienverschiebung durch den Indikator Kälte bei der Rezirkulation über die Peripherie sehr gering. Die HZV-Einheit BN 6560 wurde von SPILLER et al. (59) einer Analyse unterzogen. Im Vergleich mit der Farbstoffverdünnungsmethode am Menschen fand er eine Abweichung der HZV-Werte um 7 %.

Jeder Kontakt der Injektionsspritze vor und während der Injektion muß zu einer Aufwärmung derselben und damit zum Kälteverlust der in ihr enthaltenen kalten Indikatorflüssigkeit führen. Wie unsere Untersuchungen ergaben, ist dieser Effekt allerdings gering, solange die Kontaktzeit 30 sec nicht überschreitet. Verwendet man außerdem noch eine von KOCHSIEK empfohlene, mit Metallmantel versehene Glasspritze, dann erfolgt die meßbare Aufwärmung der Injektionsflüssigkeit nach 50 sec. Die Wärmekapazität des Metallzylinders verhindert, daß bei Berührung die Aufwärmung des Injektats verzögert erfolgt.

Auf Grund unserer Experimente konnten wir demonstrieren, daß die wichtigste Maßnahme, den Kälteverlust der Injektionsflüssigkeit vor Injektion zu eliminieren, darin besteht, die Spritze zwischen den einzelnen Injektionen in der Indikatorlösung selbst aufzubewahren und dann möglichst schnell im Schuß zu injizieren. Die von uns gemessene Injektionszeit lag im Durchschnitt bei 0,8 sec.

Der Wärmehaushalt des Körpers ist geregelt durch das Zusammenwirken von Strahlung, Konvektion und Konduktion. Es ist allerdings nicht

möglich festzustellen, welcher dieser drei physikalischen Vorgänge beim Wärmeaustausch z.B. zwischen einer kalten Injektionslösung und dem am Katheter vorbeiströmenden warmen Blut hauptsächlich in Betracht kommt. Temperaturmessungen in unmittelbarer Umgebung des Injektionskatheters - ohne direkten Kontakt des Thermofühlers weder zur Katheter- noch zur Gefäßwand - ergab eine Abstrahlung kalter Temperatur etwa 2,6 sec nach Injektion über die Katheterwand mit $\Delta T_{\max}$ -Werten von $0,4^{\circ}\text{C}$. Hier sei noch bemerkt, daß die unterschiedliche Dauer (3 - 6 sec) der Werte für die Kurvenanstiegszeit wahrscheinlich auf geringfügige Lageveränderungen des Thermistors zurückzuführen sind, die notwendiger Manipulationen während der Versuche wegen leider nicht ganz zu vermeiden waren.

Die Größe der so registrierten Temperatur-Zeit-Kurven ist abhängig vom Totraum des Katheters, von der Temperaturdifferenz zwischen Indikatorlösung und Blut, von der Größe der Katheteroberfläche, der Wärmeleitfähigkeit des Kathetermaterials, der Dauer der Kälteabstrahlung und dem Injektionsvolumen.

Somit wurde die Theorie bestätigt, daß der Wärmeaustausch, d. h. der Kälte- oder Indikatorverlust, schon während der Injektion gekühlter Kochsalzlösung beginnt. Dabei ist die Dauer der Abstrahlungskurven abhängig von der Strahlung, die die kalte Flüssigkeit des Kathetertotraumes bewirkt und von der in der Katheterwand gespeicherten Kälte. Die stationäre Kälte des Totraumes kann dadurch reduziert werden, daß unmittelbar nach erfolgter Injektion Blut durch den Katheter in die Spritze zurückgezogen wird. Diese Maßnahme verringert das bei normaler Injektion außen am Katheter auftretende $\Delta T_{\max}$ um etwa 50 % und bewirkt insgesamt eine gleichmäßigere Verteilung der Kälteabstrahlung entlang des Katheters. Die Temperatur am intravasal liegenden offenen Ende des Katheters ("Katheterspitzentemperatur") bleibt trotz dieser Maßnahme unverändert.

Es wird durch das Aspirieren von Blut nach der Injektion somit erreicht, daß die Abkühlung der Katheterwand nur noch während der Injektionsdauer stattfindet, d.h. also etwa 0,8 - 1,0 sec lang.

In Abb. 4 sehen wir als graphische Darstellung die deutlich positive Wirkung des Blutaspirierens auf die Kälteabstrahlung entlang des Katheters nach Injektion von 8 ml isotonischer Kochsalzlösung von 4°C . Die maximale Abstrahlung an sechs verschiedenen Katheterpositionen liegt nach dem Zurückziehen von Blut durchweg niedriger als nach normaler Injektion. Auffällig ist außerdem, daß mit wachsender intravasaler Katheterlänge die Werte für ΔT_{max} nach normaler Injektion fast linear abnehmen (von $0,4^{\circ}\text{C}$ bei 16 cm Katheterlänge auf etwa $0,2^{\circ}\text{C}$ bei 43 cm), diejenigen nach Blutaspiration etwa gleich groß bleiben (um $0,18^{\circ}\text{C}$). Das bedeutet neben der verminderten und gleichmäßigeren Abstrahlung entlang des Katheters außerdem, daß dort der positive Effekt des Blutzurückziehens am größten ist, wo der Kälteverlust bei normaler Injektion seinen höchsten Wert erreichen würde. Das ist in besonderem Maße der Fall bei Bestehen einer hohen Temperaturdifferenz zwischen Indikatorlösung und Blutstrom.

Die über die Katheterwand abgegebene Kältemenge ist auch abhängig von der Leitfähigkeit des Kathetermaterials. Es sollten also zur Injektion möglichst Katheter mit der geringsten Wärmeleitfähigkeit verwendet werden. Wir haben diesbezüglich zwei gängige Katheterarten dadurch getestet, daß wir sie aus der Blutbahn durch den rechten Vorhof und die Thoraxwand ins Freie leiteten und dann kalte Indikatorlösung injizierten. Ohne daß Injektat selbst den Blutstrom erreichte, ergaben die registrierten Kurven beim Vergleich beider Katheterarten erhöhte Wärmeleitfähigkeit der Wand eines Cournand-Nr.8-Herzkatheters gegenüber einem Polyäthylen-Katheter. Dieser Unterschied kann in erster Linie auf Metallspiralen zurückgeführt werden, die in der Wand des Cournand-Nr.8-Herzkatheters eingelagert sind (Abb. 14), um eine optimale Festigkeit des Katheters für

Manipulationen am Herzen zu erreichen. Diese Metallfäden erhöhen die Wärmeleitfähigkeit der Katheterwand und erklären damit die insgesamt höheren Abstrahlungswerte der mittels dieser Katheterart erhaltenen Temperatur-Zeit-Kurven.



Abbildung 14

Spiralig angeordnete Metallfäden in der Wand eines Cournand-Nr. 8-Katheters. Röntgenbild des Injektionskatheters.

Aus unseren Experimenten ist die Bedeutung der im Kathetertotraum nach erfolgter Injektion verbleibenden kalten Flüssigkeitssäule zu ersehen.

Die vom Katheter während und nach der Injektion durch die Totraumflüssigkeit abgestrahlte Kälte erreicht den Ort der Kurvenregistrierung, d.h. die Injektion wird eigentlich fortgesetzt. Wir versuchten so den Zeitpunkt festzustellen, zu welchem sich die abgestrahlten kalten Indikatorpartikel auf eine gleichzeitig registrierte HZV-Kurve auflagern. Durch Injektion gekühlter Kochsalzlösung in den rechten Vorhof über V. cava superior und gleichzeitige "Pseudoinjektion" über V. cava inferior durch den rechten Vorhof heraus,

konnte gezeigt werden, daß sich die gesamte Kälteabstrahlung über die Katheterwand auf den abfallenden Teil der normalen Thermodilutionskurve auflagert. Daraus kann der Effekt einer Eliminierung der Rezirkulation auf die HZV-Kurvenauswertung erkannt werden. Das elektronische Gerät zur Berechnung des Herzzeitvolumens extrapoliert somit Indikatorpartikel, die am Meßort nicht rezirkulieren, sondern hier zum ersten Male auftreten. Die daraus resultierende verkleinerte Flächenberechnung hat dann eine vergrößerte HZV-Anzeige zur Folge. Deshalb wäre es angezeigt, die elektronische Flächenintegration am Verdünnungsschenkel der Temperatur-Zeit-Kurve variabel zu gestalten, um den besonderen Verhältnissen bei der Anwendung von Kälte als Indikator besser Rechnung zu tragen. Dies ist bereits in mehreren kommerziell erhältlichen Apparaten verwirklicht worden (z.B. DEVICES, England).

Am intravasal liegenden Katheterende ist die Temperaturdifferenz zwischen Injektionslösung und Blut geringer als am Eintritt der kalten Indikatorlösung in die Blutbahn, da sich die Injektionsflüssigkeit während der Passage durch den Katheter aufwärmt. Dieser Vorgang ist von verschiedenen Autoren (BRANTHWAITE und BRADLEY, 2, GOODYER et al., 21, HOSIE, 26, KLUSSMANN et al., 28) ebenfalls beschrieben und vermutet worden.

BRANTHWAITE und BRADLEY (2) geben auf Grund ihrer "in vitro" Untersuchungen an, daß sich das Injektat während der Injektionszeit um ca. 10 % der Temperaturdifferenz zwischen Injektat und umgebendem Milieu aufwärmt. Das wären bei einer Kochsalztemperatur von z.B. 4°C und einer Körpertemperatur von 37°C nur etwa $3,3^{\circ}\text{C}$. Auch GOODYER (21) und seine Gruppe untersuchten den tatsächlichen Kälteverlust der Injektionsflüssigkeit an einem Modell. Sie benutzten eine eisgekühlte Kochsalzlösung, einen Cournand-Nr. 8 - Herzkatheter und fanden, daß während der Injektion zur Injektionslösung 21 Cal hinzugefügt wurden. Der tatsächliche Temperaturanstieg in

$^{\circ}\text{C}$ konnte hier nicht berechnet werden, da die Angabe der Injektionstemperatur fehlt. Die Autoren geben eine Aufwärmung von 15 % an. LUETHY (40), der ein ähnliches Modell verwendete, zeigte, daß nach einer Injektion von $0,5^{\circ}\text{C}$ an der Katheterspitze die Temperatur $9,5 - 14,9^{\circ}\text{C}$ betrug, je nach Material und Totraum des Katheters und der Injektionszeit. Die besten Ergebnisse wurden hier mit einem Lehmann-Katheter Nr. 10 erzielt, in dem die Aufwärmung des kalten Indikators bei ca. 7°C lag.

Neben der richtigen Position des Thermistors ist besonders die schnelle Ansprechzeit des Registriersystems von großer Bedeutung für die Registrierung zuverlässiger Temperatur-Zeit-Kurven. Die Injektionsdauer betrug dabei nie länger als 0,9 sec. Da aber die im Handel befindlichen Thermosonden eine längere Ansprechzeit aufweisen, mußten wir auf den Experimental-Thermistor zurückgreifen. Die Empfindlichkeit des gesamten Registriersystems konnte dadurch zusätzlich erhöht werden, daß die Isolierschicht des Thermistors fortgelassen wurde, welche normalerweise zur Sicherheit des Patienten vorhanden ist. Da die üblicherweise eingebaute Linearisierungsschaltung die Empfindlichkeit herabsetzt, wurde eine eigene Eichschaltung entwickelt. Die Ansprechzeit unseres Systems betrug dadurch nur 0,3 sec bis 90 % der maximalen Amplitude.

Wie wir in unseren Versuchen demonstrieren konnten, zeigt die Indikatorflüssigkeit nach Injektion von 4°C kalter Kochsalzlösung zum Zeitpunkt des Eintritts in den Blutkreislauf an der intravasal liegenden Katheterspitze eine Temperatur von 12°C .

Neuerdings wurden Untersuchungen zum Problem der Aufwärmung von Injektionsflüssigkeit von GANZ und SWAN (18, 19) und OLSSON et al. (47) veröffentlicht. Sie registrierten die Temperatur an der Spitze eines Polyvinylchlorid-Katheters nach kalter Injektion und fanden

einen Temperaturanstieg von 3°C . Die genannten Autoren GANZ und SWAN (19) haben daraufhin einen Korrekturfaktor über die Beziehung:

$$K = \frac{T_b - T_s}{T_b - T_i}$$

berechnet. K = Konstante,
 T_b = Bluttemperatur,
 T_s = Katheterspitzentemperatur,
 T_i = Temperatur der injizierten Flüssigkeit.

Wenn wir den Korrekturfaktor nach GANZ und SWAN (19) berechnen, so erhalten wir einen Wert von 0,761. Bei GANZ lag dieser Wert bei 0,825.

Der Faktor K wird in das HZV-Meßgerät eingegeben, ohne daß vorher die an der Katheterspitze tatsächlich herrschende Temperatur gemessen werden muß. Dieser Korrekturfaktor soll den während der Injektion auftretenden Indikatorverlust am Gerät kompensieren. Er wird in den Zähler der Formel zur Berechnung des Herzzeitvolumens eingesetzt und dort mit der Temperaturdifferenz multipliziert. Die Größe des Faktors hängt auch von der Länge des Injektionskatheters ab. Unser Wert galt für einen Katheter von 48 cm Länge (intravasal 46 cm). Bei Einsetzen dieses Faktors würde der Wert des berechneten Herzzeitvolumens um 20 % verringert.

Ein genaueres Verfahren, um jeden während der Injektion auftretenden Indikatorverlust auszugleichen, bestünde in der elektronischen Auswertung der an der Katheterspitze registrierten Kälteverdünnungskurve und der sofortigen Einspeicherung der tatsächlich dort herrschenden Temperatur in den Rechner.

Der Unterschied zu unserer Versuchsanordnung scheint darin zu bestehen, daß wir den Thermistor in die Mitte des Katheterlumens platzierten und damit sicherstellten, daß er tatsächlich frei im Blutstrom lag und überall Kontakt mit der Injektionsflüssigkeit hatte. Bei GANZ et al. (18) ist der Thermofühler in die Katheterwand eingelassen, was nur einem Teil seiner Oberfläche den Kontakt mit der Indikatorflüssigkeit erlaubt.

Die Thermodilutionsmethode stellt heute ein anerkanntes Verfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens dar, obwohl der Umgang mit Kälte nach wie vor problematisch ist. Die von uns beschriebenen Fehlerquellen beeinflussen die Genauigkeit der quantitativen Herzzeitvolumenmessung um 20 %. Ihre Ausschaltung trägt zur größeren Zuverlässigkeit der gesamten Kälteverdünnungsmethode bei.

Daraus ergeben sich folgende Vorschläge, um den Temperatúraustausch während der Injektion zu reduzieren:

1. Verwenden von Injektionslösung von Zimmertemperatur.
2. Zurückziehen von Blut in den Katheter unmittelbar nach der Injektion.
3. Möglichst kurze Entfernung zwischen Injektionsort und Meß-Stelle.
4. Katheterspitzentemperatur direkt registrieren und in den Rechner eingeben.
5. Bei Anwendung von kaltem Indikator muß als Alternative zu Nr. 4 ein Korrekturfaktor berücksichtigt werden.

Diese Forderungen decken sich mit denen anderer Autoren (GOODYER et al., 21, PAVEK et al., 49, WESSEL et al., 66). Das Benutzen zimmerwarmer Injektionslösung setzt eine besonders leistungsfähige Elektronik mit hoher Verstärkung voraus, um die geringen Temperaturdifferenzen exakt auswerten zu können, wobei Abweichungen von einem kleinen T zwischen Injektionslösung und Meßmilieu sich prozentual stärker auf die Kurvenauswertung auswirken, als bei größeren Temperaturdifferenzen. Außerdem wird durch den geringen Temperaturunterschied während der Messung mit zimmerwarmer Indikatorlösung wiederum die Gefahr der unstabilen Nulllinie am Gerät und der Kurvenüberlagerung durch kleinere Temperaturschwankungen erhöht, wie sie durch regionale Temperaturunterschiede im venösen Rückstrom (LOCHNER, 36) oder durch Druckschwankungen während der Atmung entstehen können (WESSEL et al., 66).

Das Zurückziehen von Blut in den Injektionskatheter direkt nach erfolgter Injektion verringert zwar die zusätzlich vom Katheter abgestrahlte Kältemenge, doch der numerische Effekt auf das berechnete Herzzeitvolumen muß als gering bezeichnet werden (GOODYER, 21). Was die Forderung nach möglichst kurzer Entfernung zwischen Injektionsort und Meß-Stelle angeht, so muß bei deren Erfüllung in Kauf genommen werden, daß eine optimale Durchmischung von Indikator und Blut im Ventrikel nicht erfolgen wird (VLIERS und ZIJLSTRA, 64, LOCHNER, 36, MEISNER et al., 46).

F. ZUSAMMENFASSUNG

Die exakte quantitative Bestimmung des Herzzeitvolumens bei Patienten ist immer noch mit Problemen behaftet.

Neuerdings wird über gute Erfahrungen mit der Kälteverdünnungsmethode berichtet. In dieser Arbeit wurde der Effekt des Wärmeaustausches während der Injektion experimentell analysiert. Als Kältefühler verwendeten wir im Handel erhältliche NTC-Widerstände und einen eigens für unsere Ansprüche konstruierten, nicht isolierten Experimental-Thermistor. Mit Hilfe einer Spezialschaltung erreicht der Experimentier-Thermistor 90 % der maximalen Temperaturamplitude schon nach 0,3 sec, die üblichen Thermistoren besitzen Ansprechzeiten von 1,9 sec und mehr.

In einer "in vitro" Versuchsanordnung wurde gezeigt, daß die Aufwärmung des Injektats in der Spritze äußerst gering und zu vernachlässigen ist, wenn die Spritze bei Injektion nicht länger als 30 sec in der Hand gehalten wird. Verwendet man eine Spritze mit Metallzylinder, so wird sich die Injektionslösung von 5°C erst nach 50 sec Handkontakt aufwärmen. Bei warmer Injektionslösung von 18°C stieg die Temperatur innerhalb von 200 sec nur um 1°C an. Wird hingegen eine Plastikspritze verwendet, so beginnt nach 40 sec Kontaktzeit bereits die Aufwärmung.

An Hand von tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß ein beachtlicher Indikатораustausch während der Injektion von kalter Flüssigkeit im Katheter stattfindet. Dabei wurde in unmittelbarer Umgebung des intravasal liegenden Katheters eine kalte Temperaturwelle registriert, die etwa 120 sec lang über die Katheterwand abgestrahlt und dabei eine Amplitude von $\Delta T_{\max} =$

0,4°C erreicht. Diese Temperatur-Zeit-Kurve ist von der Temperaturdifferenz zwischen Indikatorlösung und Blut, von der Größe der Katheteroberfläche, der Wärmeleitfähigkeit des Kathetermaterials, der Dauer der Abstrahlung, dem Injektionsvolumen und der venösen Blutströmung abhängig. Durch Aspirieren von Blut unmittelbar nach Injektion konnte das außen am Katheter gemessene $\Delta T_{\max}$ um ca. 50 % reduziert werden. Außerdem wurde auch die Abstrahlungsdauer um 15 % verringert.

Weiterhin wurden zwei verschiedene Herzkatheterarten (Polyäthylen- und Cournand-Nr. 8) bezüglich ihrer Wärmeleitfähigkeit miteinander verglichen. Dazu wurden sie jeweils aus dem rechten Vorhof und dem Thorax herausgeleitet. Nach Injektion kalter isotonischer Kochsalzlösung von 4°C durch diese Katheter konnten sowohl in der Aorta ascendens als auch in der A. pulmonalis deutliche Temperatur-Zeit-Kurven registriert werden. Beim Vergleich der in der A. pulmonalis aufgezeichneten Kurven zeigte eine deutlich erhöhte Wärmeabstrahlung des Cournand-Nr. 8 - Herzkatheters:

$$\Delta T_{\max} = 0,13^{\circ}\text{C} \quad t = 70,8 \text{ sec} \quad F = 13,5 \text{ cm}^2$$

im Vergleich zum Polyäthylenkatheter:

$$\Delta T_{\max} = 0,09^{\circ}\text{C} \quad t = 57,8 \text{ sec} \quad F = 11,6 \text{ cm}^2.$$

Diese Befunde ließen sich durch ein Metallfadennetz erklären, das zur Stabilisierung in die Wand des Cournand-Nr. 8 - Herzkatheters eingebaut ist und die höhere Wärmeleitfähigkeit des Katheters zur Folge hat.

Durch Injektion von Indikatorflüssigkeit in den rechten Vorhof und gleichzeitige "Pseudoinjektion" sowie Kurvenregistrierung in der

A. pulmonalis und der Aorta ascendens wurde gezeigt, daß sich die nach Injektion abstrahlende Kälte auf den Verdünnungsschenkel einer Thermodilutionskurve auflagert. Bei einer Extrapolation des descendierenden Anteils der Verdünnungskurve werden also auch erstmalig am Meßort auftretende Indikatorpartikel vernachlässigt.

Zum experimentellen Beweis der Aufwärmung der kalten Indikatorflüssigkeit im Katheter wurde ein schnell auf Kälteschwankungen reagierender Thermistor von hohem Frequenzgang in das intravasal liegende offene Ende des Katheters plaziert und die Katheterspitzentemperatur direkt gemessen. Bei Injektion von 4°C kalter Kochsalzlösung konnten wir so an der Katheterspitze eine Temperatur von 12°C registrieren. Damit war hier eine Aufwärmung der Injektionsflüssigkeit um 8°C demonstriert. Daraus konnte ein Korrekturfaktor ($K = 0,761$) errechnet werden, der bei Anwendung von kaltem Injektat in den Nenner der HZV-Formel gegeben werden muß.

Um den Indikatorverlust während der Injektion beim Kälteverdünnungsverfahren möglichst gering zu halten, werden abschließend folgende Maßnahmen empfohlen:

1. Verwenden von zimmerwarmer Indikatorlösung (falls kalte Lösung verwendet wird, ist die Anwendung eines Korrekturfaktors unumgänglich).
2. Zurückziehen von Blut in die Spritze unmittelbar nach der Injektion.
3. Kürzeste Entfernung zwischen Injektionsort und Meß-Stelle.
4. Katheterspitzentemperatur direkt in den Rechner eingeben.

G. TABELLEN

TABELLE I

INDIKATORAUSTAUSCH ENTLANG EINES 48 CM LANGEN POLYÄTHYLEN-KATHETERS (46 CM INTRAVASAL) WÄHREND INJEKTION VON 8 ML EINER 4°C KALTEN KOCHSALZLÖSUNG

Therm. Pos.	A: $\bar{x}$ t_a (sec)	$t_{\Delta T_{\max}}$ (sec)	$\Delta T_{\max}$ (°C)	t (sec)	B: $\bar{x}$ t_a (sec)	$t_{\Delta T_{\max}}$ (sec)	$\Delta T_{\max}$ (°C)	t (sec)
16 cm	$\bar{x}$ 4,100 + s 1,113	14,600 4,467	0,388 0,048	120,900 22,235	3,850 1,343	16,000 2,262	0,197 0,016	112,000 11,030
21 cm	$\bar{x}$ 3,433 + s 0,808	13,667 2,013	0,343 0,064	142,866 37,687	4,210 0,653	14,650 1,942	0,153 0,011	120,238 7,020
26 cm	$\bar{x}$ 5,225 + s 1,120	17,680 5,304	0,241 0,067	149,840 68,171	4,900 1,142	13,500 2,069	0,140 0,055	129,000 0,566
31 cm	$\bar{x}$ 6,225 + s 1,466	16,950 5,039	0,186 0,033	155,500 32,912	6,100 1,044	14,800 3,857	0,163 0,011	127,466 8,261
36 cm	$\bar{x}$ 5,136 + s 1,765	15,725 4,097	0,146 0,027	177,742 18,736	4,700 1,039	18,666 4,969	0,122 0,013	130,266 24,772
43 cm	$\bar{x}$ 2,880 + s 0,712	14,280 2,841	0,156 0,015	240,600 20,500	3,300 0,424	16,100 0,707	0,134 0,006	217,300 12,750

A: normale Injektion

B: Zurückziehen von Blut unmittelbar nach Injektion

t_a = Zeit von Injektion bis Ansteigen der Kurve
 $\Delta T_{\max}$ = maximale Temperaturdifferenz
 $t_{\Delta T_{\max}}$ = Zeit, bis $\Delta T_{\max}$ erreicht ist
 t = Dauer der Temperaturkurve
 $\bar{x}$ = Mittelwert
 $+s$ = Standardabweichung

TABELLE II

SIMULTANE REGISTRIERUNG DER TEMPERATURÄNDERUNGEN IN DER UMGEBUNG EINES POLYÄTHYLEN-KATHETERS WÄHREND DER INJEKTION VON 4 °C KALTER NaCl-LÖSUNG BEI 43 CM UND 16 CM.

		Thermistorposition 43 cm				Thermistorposition 16 cm			
		t_a (sec)	$t_{\Delta T_{max}}$ (sec)	ΔT_{max} (°C)	t (sec)	t_a (sec)	$t_{\Delta T_{max}}$ (sec)	ΔT_{max} (°C)	t (sec)
A	$\bar{x}$	3,070	17,970	0,146	223,070	4,200	23,440	0,319	185,470
	$\pm s$	1,071	7,634	0,026	14,143	0,743	6,170	0,087	14,870
B	$\bar{x}$	3,720	22,640	0,120	192,040	2,720	13,960	0,165	95,360
	$\pm s$	2,355	5,956	0,015	16,942	0,389	0,653	0,035	10,425

t_a = Zeit von Injektion bis Ansteigen der Kurve

$t_{\Delta T_{max}}$ = Zeit von Kurvenbeginn bis ΔT_{max}

ΔT_{max} = maximale Temperaturdifferenz

t = Dauer der Temperaturkurve

A = normale Injektion

B = Zurückziehen von Blut unmittelbar nach Injektion

$\bar{x}$ = Mittelwert

$\pm s$ = Standardabweichung

A = normale Injektion

B = Zurückziehen von Blut unmittelbar nach Injektion

TABELLE III

IN ARTERIA PULMONALIS UND AORTA ASCENDENS REGISTRIERTE INDIKATORKURVEN NACH SIMULIRTER INJEKTION VON 4°C UND 24°C DURCH DEN RECHTEN VORHOF. INJEKTIONSVOLUMEN: 3,8 UND 15 ML. BENUTZT WURDE EIN POLYÄTHYLEN-KATHETER.

Art. Pulmonalis					Aorta ascendens				
(ml) V_i	(sec) $t_{\Delta T_{\max}}$	(°C) $\Delta T_{\max}$	(sec) t	(cm ²) F	$T_i = 4^\circ\text{C}$				
					(sec) $t_{\Delta T_{\max}}$	(°C) $\Delta T_{\max}$	(sec) t	(cm ²) F	
3	$\bar{x}$	4,770	0,083	10,250	8,750	0,053	51,860	9,350	
	+	0,360	0,004	0,400	0,750	0,004	6,380	0,750	
8	$\bar{x}$	4,800	0,088	11,680	8,760	0,054	62,080	9,750	
	+	0,760	0,003	0,560	0,730	0,006	7,780	1,440	
15	$\bar{x}$	4,800	0,094	13,100	9,530	0,053	67,930	10,230	
	+	0,730	0,003	1,090	0,640	0,002	5,500	1,180	
$T_i = 24^\circ\text{C}$									
3	$\bar{x}$	6,240	0,035	4,900	7,600	0,016	40,040	3,000	
	+	0,620	0,002	0,860	0,510	0,001	1,610	0,560	
8	$\bar{x}$	5,760	0,038	5,200	7,520	0,017	41,640	3,050	
	+	0,480	0,003	1,010	0,640	0,001	0,980	0,310	
15	$\bar{x}$	4,130	0,043	5,400	7,270	0,018	35,530	3,200	
	+	0,720	0,003	0,740	0,590	0,001	3,560	1,020	
$t_{\Delta T_{\max}}$	= Zeit von Kurvenbeginn bis $\Delta T_{\max}$ (sec)				F = Fläche der Temperaturkurve (cm ²)				
$\Delta T_{\max}$	= maximale Temperaturdifferenz (°C)				V_i = Injektionsvolumen (ml)				
t	= Dauer der Temperaturkurve (sec)				T_i = Temperatur der Injektionslösung (°C)				

TABELLE IV:

IN ARTERIA PULMONALIS UND AORTA ASCENDENS REGISTRIERTE INDIKATORVERDÜNNUNGSKURVEN NACH SIMULIERTER INJEKTION VON 4°C UND 24°C DURCH DEN RECHTEN VORHOF. INJEKTIONSVOLUMEN: 3, 8 und 15 ML. BENUTZT WURDE EIN COURVAND-NR. 8-KATHETER.

		Art. Pulmonalis						Aorta ascendens					
V_i	(ml)	$t_{\Delta T_{\max}}$	$\Delta T_{\max}$	t	F	$T_i = 4^\circ\text{C}$	F	$t_{\Delta T_{\max}}$	$\Delta T_{\max}$	t	F	$t_{\Delta T_{\max}}$	$\Delta T_{\max}$
		(sec)	(°C)	(sec)	(cm ²)			(sec)	(°C)	(sec)	(cm ²)		(°C)
3	$\bar{x}$	4,320	0,091	67,360	12,850	$T_i = 4^\circ\text{C}$	12,850	9,400	0,042	74,400	8,950	9,400	0,042
	+ s	0,750	0,006	8,330	3,240		3,240	0,880	0,003	6,870	1,060	0,880	0,003
8	$\bar{x}$	5,200	0,130	70,830	13,530		13,530	8,630	0,054	71,730	9,740	8,630	0,054
	+ s	0,890	0,006	7,650	2,020	$T_i = 24^\circ\text{C}$	2,020	1,220	0,004	6,030	2,250	1,220	0,004
15	$\bar{x}$	5,840	0,130	78,560	16,350		16,350	9,000	0,067	118,680	10,080	9,000	0,067
	+ s	0,670	0,010	6,540	1,340		1,340	1,010	0,007	18,570	1,660	1,010	0,007
3	$\bar{x}$	6,480	0,019	29,680	2,250	$T_i = 24^\circ\text{C}$	2,250	7,360	0,013	35,600	2,000	7,360	0,013
	+ s	1,490	0,001	5,150	0,720		0,720	0,660	0,001	6,220	0,640	0,660	0,001
8	$\bar{x}$	4,730	0,025	21,700	2,400		2,400	7,230	0,014	21,410	1,850	7,230	0,014
	+ s	1,240	0,004	2,900	0,820	$T_i = 24^\circ\text{C}$	0,820	0,480	0,002	4,060	0,430	0,480	0,002
15	$\bar{x}$	3,940	0,034	24,340	2,450		2,450	6,970	0,019	25,970	1,950	6,970	0,019
	+ s	0,680	0,006	4,300	0,720		0,720	0,690	0,003	6,290	0,340	0,690	0,003

$t_{\Delta T_{\max}}$ = Zeit von Kurvenbeginn bis $\Delta T_{\max}$
 $\Delta T_{\max}$ = maximale Temperaturdifferenz
 t = Dauer der Temperaturkurve
 F = Fläche der Temperaturkurve
 V_i = Injektionsvolumen
 T_i = Temperatur der Injektionslösung

TABELLE V:

Aus den in der Arteria pulmonalis registrierten Temperatur-Zeit-Kurven erhaltene Werte:

- A = nach Injektion von 8 ml isotonischer Kochsalzlösung von 4°C über einen Polyäthylenkatheter in den rechten Vorhof,
 B = nach simultaner Injektion von 8 ml Natriumchlorid-Lösung von 4°C über einen Polyäthylenkatheter in den rechten Vorhof und Injektion von ebenfalls 8 ml Kochsalzlösung von 4°C über einen Polyäthylenkatheter durch den rechten Vorhof ins Freie,
 C = nach Injektion von 8 ml Natriumchloridlösung von 4°C über einen Polyäthylenkatheter durch den rechten Vorhof ins Freie.

	$\Delta T_{\max}$ (°C)	$\frac{2}{3} \Delta T_{\max}$ (°C)	$t_{\Delta T_{\max}}$ (sec)	$t_{\frac{2}{3} \Delta T_{\max}}$ (sec)	t (sec)	F (cm ²)
A $\bar{x}$	2,153	1,435	1,222	2,044	137,472	17,125
A $\pm s$	0,209	0,148	0,232	0,248	0,798	1,066
B $\bar{x}$	2,091	1,394	1,250	2,125	145,333	19,117
B $\pm s$	0,146	0,079	0,158	0,209	7,747	1,146
C $\bar{x}$	0,079		5,583		40,050	2,000
C $\pm s$	0,007		0,917		5,273	0,263

- $\Delta T_{\max}$ = maximale Temperaturdifferenz (°C)
 $\frac{2}{3} \Delta T_{\max}$ = 2/3 der maximalen Temperaturdifferenz (°C)
 $t_{\Delta T_{\max}}$ = Zeit von Kurvenbeginn bis $\Delta T_{\max}$ (sec)
 $t_{\frac{2}{3} \Delta T_{\max}}$ = Zeit von Kurvenbeginn bis $\frac{2}{3} \Delta T_{\max}$ (sec)
 t = Dauer der Temperaturkurve (sec)
 F = Fläche der Temperaturkurve (cm²)
 $\bar{x}$ = Mittelwert
 $\pm s$ = Standardabweichung

TABELLE VI:

ΔT -WERTE ZU VERSCHIEDENEN KURVENZEITEN VON IN ARTERIA PULMONALIS REGISTRIERTEN TEMPERATUR-ZEIT-KURVEN

NACH:

A = Injektion in den rechten Vorhof,

B = simultaner Injektion in den rechten Vorhof und durch den rechten Vorhof ins Freie

Injiziert wurden jeweils 8 ml isotonischer Kochsalzlösung von 4°C über Polyäthylenkatheter.

sec	A		B	
	ΔT (°C)	sec	ΔT (°C)	ΔT (°C)
3	$\bar{x}$ 1,103 + s 0,315	15	1,176 0,320	0,116 0,010
4	$\bar{x}$ 0,535 + s 0,188	20	0,574 0,157	0,015 0,007
5	$\bar{x}$ 0,314 + s 0,105	25	0,373 0,086	0,113 0,080
6	$\bar{x}$ 0,210 + s 0,063	35	0,272 0,054	0,096 0,011
7	$\bar{x}$ 0,152 + s 0,036	45	0,227 0,050	0,082 0,009
8	$\bar{x}$ 0,122 + s 0,020	55	0,183 0,032	0,066 0,007
9	$\bar{x}$ 0,107 + s 0,016	65	0,167 0,021	0,057 0,008
10	$\bar{x}$ 0,104 + s 0,011	75	0,157 0,017	0,052 0,013

$\bar{x}$ = Mittelwert + s = Standardabweichung

H. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BAZETT, H.C., L. LOVE, M. NEWTON, L. EISENBERG, R. DAY, R. FORRER:
Temperature changes in blood flowing in arteries and veins in man.
J. Appl. Physiol. 1, 3 (1948)
2. BRANTHWAITE, M.A., R.D. BRADLEY:
Measurement of cardiac output by thermal dilution in man.
J. Appl. Physiol. 24, 434 (1968)
3. BRETSCHNEIDER, H.J., A. FRANK, E. KANZOW, U. BERNARD:
Über das Verhältnis der Milchsäureausnutzung des Koronarblutes zur venösen Sauerstoffsättigung.
Verh. Dt. Ges. Kreislaufforsch. 22, 200 (1956)
4. BRODY, A.W., T.C. CONNOLLY, K.P. LYONS, J.J. MCGILL, J.R. JOHNSON:
Bolus augmented continuous injection of indicators for cardiac output.
J. Appl. Physiol. 31 (1), 117 (1971)
5. BROEMSER, P., O.F. RANKE:
Über die Messung des Schlagvolumens des Herzens auf unblutigem Weg.
Z. Biol. 90, 467 (1930)

TABELLE VI:

ΔT -WERTE ZU VERSCHIEDENEN KURVENZEITEN VON IN ARTERIA PULMONALIS REGISTRIERTEN TEMPERATUR-ZEIT-KURVEN

NACH:

A = Injektion in den rechten Vorhof,
B = simultaner Injektion in den rechten Vorhof und durch den rechten Vorhof ins Freie

Injiziert wurden jeweils 8 ml isotonischer Kochsalzlösung von 4°C über Polyäthylenkatheter.

sec	A		B	
	$\frac{\Delta T}{(^\circ C)}$	sec	$\frac{\Delta T}{(^\circ C)}$	$\frac{\Delta T}{(^\circ C)}$
3	$\bar{x}$ 1,103 + s 0,315	15	1,176 0,320	0,116 0,010
4	$\bar{x}$ 0,535 + s 0,188	20	0,574 0,157	0,015 0,007
5	$\bar{x}$ 0,314 + s 0,105	25	0,373 0,086	0,113 0,080
6	$\bar{x}$ 0,210 + s 0,063	35	0,272 0,054	0,096 0,011
7	$\bar{x}$ 0,152 + s 0,036	45	0,227 0,050	0,082 0,009
8	$\bar{x}$ 0,122 + s 0,020	55	0,183 0,032	0,066 0,007
9	$\bar{x}$ 0,107 + s 0,016	65	0,167 0,021	0,057 0,008
10	$\bar{x}$ 0,104 + s 0,011	75	0,157 0,017	0,052 0,013
$\bar{x}$ = Mittelwert		+ s = Standardabweichung		

H. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BAZETT, H.C., L. LOVE, M. NEWTON, L. EISENBERG, R. DAY, R. FORRER:
Temperature changes in blood flowing in arteries and veins in man.
J. Appl. Physiol. 1, 3 (1948)
2. BRANTHWAITE, M.A., R.D. BRADLEY:
Measurement of cardiac output by thermal dilution in man.
J. Appl. Physiol. 24, 434 (1968)
3. BRETSCHNEIDER, H.J., A. FRANK, E. KANZOW, U. BERNARD:
Über das Verhältnis der Milchsäureausnutzung des Koronarblutes zur venösen Sauerstoffsättigung.
Verh. Dt. Ges. Kreislaufforsch. 22, 200 (1956)
4. BRODY, A.W., T.C. CONNOLLY, K.P. LYONS, J.J. MCGILL, J.R. JOHNSON:
Bolus augmented continuous injection of indicators for cardiac output.
J. Appl. Physiol. 31 (1), 117 (1971)
5. BROEMSER, P., O.F. RANKE:
Über die Messung des Schlagvolumens des Herzens auf unblutigem Weg.
Z. Biol. 90, 467 (1930)

6. BROEMSER, P., O.F. RANKE:
Die physikalische Bestimmung des Herzschlagvolumens.
Z. Kreislaufforschg. 25, 11 (1933)
7. DOW, P.:
Estimation of cardiac output and central blood volume by
dye-dilution.
Physiol. Rev. 36, 77 (1956)
8. DOW, P.:
Dimensional relationship in dye-dilution curves from human
and dogs, with an empirical formula for certain troublesome
curves.
J. Appl. Physiol. 2, 399 (1955)
9. ENGHOFF, E., S. SJÖGREN:
Thermal dilution for measurement of cardiac output in the
pulmonary artery in man in relation to choice of indicator
volume and injection time.
Upsala, J. Med. Sci. 78, 33 (1973)
10. EVONUK, E., C.J. IMIG, W. GREENFIELD, J.W. ECKSTEIN:
Cardiac output measured by thermal dilution of room temperature
injectate.
J. Appl. Physiol. 16, 271 (1961)
11. FEGLER, G.:
Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a
thermodilution method.
J. Exp. Physiol. 38, 39, 153 (1953/54)

12. FEGLER, G.:
The reliability of the thermodilution method for determination of the cardiac output and the blood flow in central veins.
Quart. J. Exp. Physiol. 42, 254 (1957)
13. FEGLER, G.:
A thermocouple method of determination of the heart output in anesthetized dogs.
(Abstr.) 19th Intern. Physiol. Congr. Montreal, Aug. 31. - Sept. 4, 1953, p. 341
14. FEGLER, G.:
Measurement of blood flow and heat production in the splanchnic area.
Arch. Int. Physiol. Biochem. 65, 497 (1957)
15. FICK, A.:
Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln.
S.- B. phys.-med. Ges. Würzburg, XIV. Sitzung, S. 16 (1870)
16. FOX, I.J.:
Indicators and detectors for circulatory dilution studies and their application to organ and regional blood flow determination.
Circ. Res. 10, 447 (1962)
17. FRONEK, A., V. GANZ:
Measurement of flow in single blood vessels including cardiac output by local thermodilution.
Circ. Res. 8, 175 (1960)

18. GANZ, W., D. DONOSO, H.S. MARCUS, J.S. FORRESTER, H.J.C. SWAN:
A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man.
Amer. J. Cardiol. 27, 391 (1971)
19. GANZ, W., H.J.C. SWAN:
Measurement of blood flow by thermodilution.
Amer. J. Cardiol. 29, 241 (1972)
20. GONZALEZ-FERNANDEZ, J.M.:
Theory of measurement of the dispersion of an indicator in indicator-dilution studies.
Circ. Res. 10, 409 (1962)
21. GOODYER, A.V.N., A. HUVOS, W.F. ECKHARDT, R.H. OSTBERG:
Thermal dilution curves in the intact animal.
Circ. Res. 7, 432 (1959)
22. HAGL, S., B. STECKMEIER, H. MEISNER, K. MESSMER, F. SEBENING:
Critical evaluation of the thermodilution method.
Europ. Surg. Res. 3, 200 (1971)
23. HAMILTON, W.F., J.W. MOORE, J.M. KINSMAN, R.G. SPERLING:
Studies of the circulation further analysis of the injection method and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.
Amer. J. Physiol. 99, 534 (1932)
24. HAMILTON, W.F., G. BREWER, I. BROTMANN:
Pressure pulse contours in the intact animal. Analytical description of a high frequency hypothermic manometer with

illustrative curves of simultaneous arterial and intracardial pressures.

Amer. J. Physiol. 107, 427 (1934)

25. HAMILTON, W.F., J.W. REMINGTON:

Comparison of the time concentration curves in arterial blood of diffusible and non diffusible substances when injected at a constant rate and when injected instantaneously.

Amer. J. Physiol. 148, 35 (1947)

26. HOSIE, K.F.:

Thermal dilution techniques.

Circ. Res. 10, 491 (1962)

27. HOWARD, A.R., W.F. HAMILTON, P. DOW:

Limitation of the continuous infusion method for measuring cardiac output by dye dilution.

Amer. J. Physiol. 175, 173 (1953)

28. KLUSSMANN, F.W., W. KOENIG, A. LUETCKE:

Über die "Thermodilution"-Methode zur Bestimmung des Herzminutenvolumens am narkotisierten Hund.

Pflügers Arch. 269, 392 (1959)

29. KOCHSIEK, K.:

Die theoretischen Grundlagen von Farbstoff- und Thermoverdünnungskurven.

In: "Anwendung dentisometrischer, thermischer und radiologischer Methoden in der Klinik", v. H. KRAMER und H.W. KIRCHHOFF, Georg Thieme - Verlag, Stuttgart 1969

30. KOCHSIEK, K., P. HEIMBERG, D. HARMJANZ, K.W. DIEDERICH:
Die Bedeutung von Injektionsart und Meß-Stelle für die quantitative Auswertung von Indikatorverdünnungskurven.
Arch. Kreislaufforschg. 50, Heft 1 - 2 (1966)
31. KOCHSIEK, K., P. HEIMBERG, P. KADELBACH, J. SCHUMACHER:
Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Kälte- und dem Farbstoffverdünnungsverfahren.
Arch. Kreislaufforschg. 53, 1090 (1964)
32. KOCHSIEK, K., H. KLEINSORG, R.M. SCHUETZ, E. GERSTENBERG:
Technik und Anwendung der Kälteverdünnungsmethode zur Diagnostik von Herzfehlern.
Klin. WSchr. 40, 415 (1962)
33. KOLIN, A.:
An electromagnetic flowmeter. Principle of the method and its application to blood flow measurement.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 35, 53 (1936)
34. KRAMER, K., G. ZIEGENRUECKER:
Die Bestimmung des Herzminutenvolumens unabhängig von der Sauerstoffsättigung des Blutes an uneröffneten Arterien mit Hilfe eines neuen nahen Infrarot absorbierenden Farbstoffes.
Klin. WSchr. 35, 468 (1957)
35. KRAMER, K., H.W. KIRCHHOFF:
Anwendung dentisometrischer, thermischer und radiologischer Methoden in der Klinik.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1969

36. LOCHNER, W.:
Untersuchungen über die unvollständige Mischung des Blutes
im rechten Herzen mit Hilfe von Temperaturmessungen.
Pflügers Arch. 256, 296 (1953)
37. LUETHY, E.:
Herzminutenvolumenbestimmung mit Hilfe von Thermistoren.
Ärztl. Forschung 10, 448 (1961)
38. LUETHY, E., R.M. GALLETTI:
In vivo evaluation of the thermodilution technique for
measuring cardiac output.
Helv. Physiol. Acta 24, 14 (1966)
39. LUETHY, E., W. RUTISHAUSER:
Die "Thermodilution"-Methode.
Cardiologica 38, 183 (1961)
40. LUETHY, E.:
Die Hämodynamik des suffizienten und insuffizienten rechten
Herzens.
Bibl. Cardiol. 11, 1 (1962)
41. MEIER, P., K.L. ZIERLER:
On the theory of the indicator dilution method for measure-
ment of blood flow and volume.
J. Appl. Physiol. 6, 731 (1954)
42. MEISNER, H., S. HAGL, B. STECKMEIER, S. GLANERT, E. GAMS,
K. MESSMER:
Fehlerquellen der Kälteverdünnungsmethode.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Forum 285 (1972)

43. MEISNER, H., S. HAGL, W. KLINNER, K. MESSMER, F. SEBENING, E. STRUCK:
Die klinische Bedeutung der elektromagnetischen Strömungsmessung.
Ztschr. ges. exp. Med. 146, 309 (1968)
44. MEISNER, H., S. GLANERT, B. STECKMEIER, E. GAMS, S. HAGL, K. MESSMER, F. SEBENING:
Quantitative assessment of indicator loss during injection in the thermodilution system.
J. Europ. Surg. Res. 4, 316 (1972)
45. MEISNER, H., S. GLANERT, B. STECKMEIER, E. GAMS, S. HAGL, W. HEIMISCH, F. SEBENING, K. MESSMER:
Indicator loss during injection in the thermodilution system.
Res. Exp. Med. 159, 183 (1973)
46. MEISNER, H., S. HAGL, W. HEIMISCH, N. MAYR, N. MENDLER, E. STRUCK, V. WALTER, F. SEBENING:
Evaluation of the thermodilution method for measurements of cardiac output after open heart surgery.
Ann. thorac. Surg., 1974 (im Druck)
47. OLSSON, B., J. POOL, P. VANDERMOTEN, E. VARNAUSKAS, R. WASSEN:
Validity and reproducibility of determination of cardiac output by thermodilution in man.
Cardiology 55, 136 (1970)
48. PAVEK, K., D. BOSKA, F.V. SELECKY:
Measurement of cardiac output by thermodilution with constant rate injection of indicator.
Circ. Res. 15, 311 (1964)

49. PAVEK, E., K. PAVEK, D. BOSKA:
Mixing and observation errors in indicator-dilution-studies.
J. Appl. Physiol. 28, 733 (1970)
50. RAPPAPORT, E., S.G. KETTERER:
The measurement of cardiac output by thermodilution method.
Clin. Res. 6, 214 (1958)
51. RASHKIND, W., J. MORTON:
Comparison of the constant and the instantaneous injection
technique for determinating cardiac output.
Amer. J. Physiol. 159, 389 (1949)
52. REMINGTON, J.W., W.F. HAMILTON:
The evaluation of the work of the heart.
Fed. Proc. 8, 128 (1949)
53. RUSHMER, R.F.:
Cardiovascular dynamics.
2. Aufl., SAUNDERS comp., Philadelphia - London 1962
54. SCHORER, R.:
Zur Technik der Thermo-Injektionsmethode mit Direktanzeige
zur Bestimmung des Herzzeitvolumens.
Ztschr. Prakt. Anästhesie u. Wiederbeleb. 2, 28 (1967)
55. SCHORER, R., G. GOERING:
Veränderungen des Herzzeitvolumens durch Halothannarkose und
durch Neuroleptanalgesie.
Ztschr. Prakt. Anästhesie u. Wiederbeleb. 5, 336 (1967)

56. SCHORER, R., J. PIIPER:
Herzzeitvolumen, venöse Beimischung des mittleren intrapulmonalen Druckes am künstlich beatmeten Hund.
Pflügers Arch. 277, 404 (1963)
57. SLAMA, H., J. PIIPER:
Direktanzeigendes Rechengerät zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Thermodilutionsmethode.
Ztschr. Kreislaufforschg. 53, 322 (1963)
58. SPIEKERMANN, P.G., H.J. BRETSCHNEIDER:
Vereinfachte quantitative Auswertung der Indikatorverdünnungskurven.
Arch. Kreislaufforschg. 55, 665 (1966)
59. SPILLER, P., B. BOSTROEM, H. KREUZER, F. LOOGEN:
Untersuchungen über die Verwendbarkeit eines direktanzeigenden Analogrechners zur Bestimmung des Herzzeitvolumens beim Menschen.
Ztschr. Kreislaufforschg. 55, 665 (1966)
60. STECKMEIER, B.:
Dissertation, München 1973
61. STEWART, G.N.:
Researches on the circulation time and on the influences which effect it.
J. Appl. Physiol. 22, 159 (1897)
62. STEWART, G.N.:
The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs, and the output of the heart.
Amer. J. Physiol. 58, 20 (1921)

63. SZERHERES, L., G. PAPP, E. FISCHER:
Continuous determination of coronary sinus outflow and
cardiac output in the anaesthized dog by the thermodilution
technique using constant rate infusion of cold fluid.
Acta Physiol. Acad. Sci. 33, 115 (1968)
64. VLIERS, A.C.A.P., W.G. ZIJLSTRA:
Zum Problem der Mischung von Indikator und Blut.
Ztschr. Kreislaufforschg. 58, 79 (1969)
65. WERF, van der, T., W.G. ZIJLSTRA:
Über die Anwendbarkeit von Thermistorkathetern zur direkten
Messung des Blutstromes in den großen Gefäßen und im Herzen.
Ztschr. Kreislaufforschg. 55, 53 (1966)
66. WESSEL, H.V., M.H. PAUL, G.W. JAMES, A.R. GRAHN:
Limitations of thermal dilution curves for cardiac output
determinations.
J. Appl. Physiol. 30, 643 (1971)
67. WETTERER, E.:
Eine neue Methode zur Registrierung der Blutströmungsge-
schwindigkeit am uneröffneten Gefäß.
J. Biol. 98, 26 (1937)
68. WEZLER, K., A. BOEGNER:
Die Dynamik des arteriellen Systems. Der arterielle Blutdruck
und seine Komponente.
Erg. Physiol. 41, 292 (1939)

Herrn Prof. Dr. med. W. K l i n n e r danke ich dafür, daß ich diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen konnte.

Bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. M e i s n e r bedanke ich mich besonders, weil er mich zur Bearbeitung dieses Themas ermuntert und mich stets dabei unterstützt hat.

Mein Dank gilt auch Herrn Dipl. Ing. W. H e i m i s c h für seine freundliche Hilfe bei elektronischen Fragen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. E. G a m s für die Einführung in die experimentelle Arbeitsweise und für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 15. Juli 1945 als Sohn des Ehepaares Georg und Gisela G l a n e r t, geb. Major, in Dresden geboren.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Eicken-Brücke (Niedersachsen) und Bielefeld, wo ich anschließend vier Jahre im Staatlich-Städtischen Gymnasium verbrachte.

1960 wechselte ich in das Albert-Einstein-Gymnasium in München über, wo ich im Juni 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im Mai 1967 nahm ich das Medizinstudium an der Universität München auf, das ich am 19. Dezember 1972 mit dem medizinischen Staatsexamen beendete.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich vom 1. März bis 31. Mai 1973 an der Chirurgischen Universitäts-Klinik München, vom 1. Juni bis 31. Oktober 1973 im Kreiskrankenhaus Holzkirchen/Oberbayern und vom 1. November 1973 bis 28. Februar 1974 an der II. Medizinischen Klinik der Universität München.

Am 14. März 1974 erhielt ich die Approbation als Arzt.

